

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Ткачук Роман Андрійович

УДК 681.518.26:616-71

**РОЗВИТОК ТЕОРІЇ І МЕТОДІВ ПОБУДОВИ ЗАСОБІВ
ВИСОКОІНФОРМАТИВНОЇ ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЇ**

05. 11. 17 – біологічні та медичні прилади і системи

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора технічних наук

Вінниця — 2011

Дисертація є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському національному технічному університеті імені Івана Пулюя Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України

Науковий консультант- доктор технічних наук, професор
Яворський Богдан Іванович,
Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України, завідувач кафедри біотехнічних систем

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Жуйков Валерій Якович,
Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут”
Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України, завідувач кафедри промислової електроніки

доктор технічних наук, професор
Кожем’яко Володимир Прокопович,
Вінницький національний технічний університет Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України, завідувач кафедри лазерної та оптоелектронної техніки

доктор технічних наук, професор
Кожухар Олександр Теофанович,
Національний університет ”Львівська політехніка”
Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України, професор кафедри електронних приладів

Захист відбудеться “17”02. 2012 р. о “9-30” годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.052.02 у Вінницькому національному технічному університеті (21021, м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 95, 210 ГНК).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного технічного університету (21021, м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 95).

Автореферат розіслано “12” 01. 2012 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

Кучерук В.Ю.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У світі швидкими темпами наростає вплив на екосистему техногенних чинників. Цей вплив викликає спочатку нейротоксикацію організму людини, спричиняючи зміну показників його функціонального стану. Тому виникає потреба створення нових та удосконалення наявних систем для об'єктивного та оперативного встановлення ризиків нейротоксикації – виявлення наявності контакту з токсикантом, ідентифікації його типу, визначення дози та ступеня впливу нейротоксиканта на показники функціонального стану людини. В зв'язку із швидким поширенням нанотехнологій зростає значення розвитку неінвазивних методів побудови високоінформативних систем для встановлення ризиків нейротоксикації наночастинками та наноструктурами. В Україні цій проблемі приділена належна увага (“Регламент створення та функціонування автоматизованих систем екологічного контролю і моніторингу об'єктів підвищеної небезпеки та стану людини”, МОНПСУ, наказ №148 від 27.03.2009 р.). Міжнародна група експертів (Environmental Health Criteria, 2001 р., документ №223) для встановлення змін фізіологічного стану людини, спричинених нейротоксикацією, рекомендує використання неінвазивних електрофізіологічних методів медичних досліджень, зокрема, методу електроретинографії (ЕРГ) – реєстрації електроретиносигналу (ЕРС), викликаного стандартним подразненням сітківки ока від джерела світла (ДС) з інтенсивністю (0.01–30) Кд·сек/м².

ЕРГ набула широкого застосування для діагностики патології ока і оцінювання стану зорового аналізатора. Вагомий внесок у розвиток електроретинографії внесли вчені: Kawasaki K., Yonemura D. (удосконалення методів та засобів подразнення сітківки ока), Arden G., Lamb T.D. (розроблення методів та засобів відбору ЕРС), Богословський А.І., Волков В.В., Шамшинова А.М., Сенякіна А.С. (модифікація методик ЕРГ-досліджень) та інші. Науково-дослідні організації та промислові фірми розробляють методи і засоби та виробляють медичні системи, що застосовуються в електроретинографії: НВЕСМП “Медап” (Україна), НТЦ “ХАИ-Медика” (Україна), МНТК “Микрохирургия глаза” й МБН (РФ), Medelek (Великобританія), Fluorochrome Inc. й Denver (США), Sigma Aldrich Ltd (Канада), “Tomey” й Aloka (Японія), Medizintechnik Messtechnik GmbH, Roland Instruments (ФРН) та інші. Застосуванням цих систем було отримано результати (Ставицька Т.В, Трутнева К.В., Levy G., Walsh T.J.) досліджень значних доз нейротоксикації, що викликають важкі функціональні розлади організму. Проте, для оцінювання *in vivo*, на початковій стадії ризиків нейротоксикації та визначення ступеня її впливу на показники фізіологічного стану людини відомі методи та електроретинографічні системи (ЕРГС) виявилися малоінформативними. Постає необхідність ухвалення рішень про ризики нейротоксикації апріорно

невідомими нейротоксикантами. Тому виникла потреба у розвитку неінвазивних методів і побудові нових засобів високоінформативної електроретинографії.

Розвиток методів і удосконалення систем ЕРГ відбувалися з моменту відкриття цього явища (Holmgren F., 1865 p.) внаслідок отриманих результатів дослідження: а) біофізики утворення електричного потенціалу на сітківці ока (Hecht S., Stryer L.); б) визначення впливу характеристик і параметрів подразнення світлом сітківки ока на інформативність ЕРС (Granit R., Fesenko E.E.); методів оброблення ЕРС для визначення його інформативних ознак (Berger H., Chng-Fang Wu., DeLange H., Karpe G. та інші); розвитку теорії й удосконалення конструкції пристроїв для відбору ЕРС та методик реєстрації ЕРГ (Шамшинова А.М., Brunet J.R. та інші). Ефективність цих удосконалень забезпечило внесення їх у міжнародні стандарти (наприклад, ISCEV Standard for Clinical Electroretinography, 1989 – 2009 pp.) з дотриманням яких розроблено низку методик медичної діагностики тільки патологій ока і зору.

Для оцінювання ризиків нейротоксикації за зміною показників фізіологічного стану людини із використанням електроретинографічних систем потрібне підвищення рівня їх автоматизації, інтелектуалізації й інформативності, що вимагає концептуального обґрунтування та розвитку нових теоретичних основ побудови методів і засобів відбору, оброблення та реєстрації ЕРС. В сукупності це складає важливу науково-прикладну проблему та визначає актуальність теми дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційного дослідження пов'язана із завданнями у сфері науки та техніки, сформульованими у Законі України за №2623-111 від 11.07.2001 р. “Про пріоритетні напрямки розвитку науки і техніки” та постановами, програмами і планами на його виконання: ”Міжгалузева комплексна програма ”Здоров'я нації” (2002–2011 pp.), Постанова Кабінету Міністрів України №14 від 01.01.2002 р.; “Про єдину державну систему запобігання і реагування на надзвичайні ситуації техногенного та природного характеру”, Постанова Кабінету Міністрів України №1198 від 03.08.98 р.; планом фундаментальних наукових досліджень МОНУ – ”Розвиток теоретичних основ та експериментальні дослідження виявлення, ідентифікації й встановлення рівня нейротоксикації методами електроретинографії” (наказ МОНУ №1177 від 30.11.2010 р.).

Науковою базою дисертації стали результати отримані в процесі виконання науково-дослідних робіт (НДР) у Тернопільському національному технічному університеті (ТНТУ) за темами: ДІ-19-92 „Дослідження методів реєстрації біопотенціалів зорового аналізатора та створення комп'ютерної системи для ранньої діагностики захворювань ока”, інв. номер держреєстрації 0193U039364 (1992–1993 pp.); ДІ-55-94

„Створення комп'ютерної системи експрес-діагностики захворювань ока на основі аналізу ретинограми”, інв. номер держреєстрації 0194U030623 (1994-1996 рр.); „Розробка і поставка електронно-комп'ютерного комплексу на базі ІВМ для реєстрації та аналізу електроретинограми”, інв. номер держреєстрації 0194U035756 (1994–1996 рр.); „Исследование методов, разработка и изготовление устройств съема электроретинограммы для диагностики зрительного анализатора”, договір №01 от 31.03.1991 г. с ВЕА ”Катрид” и МНИИ ГБ имени Гельмгольца (РФ), 1991 г.; ВІ-212-5233 „Дослідження методів і розробка первинних перетворювачів для вимірювання тиску з цифровою індикацією”, договір з СКТБ ”Оризон”(Україна), 1991 р.; ВІ-24-239 „Розробка методики та проведення клінічної апробації електронної системи при реєстрації загальної та локальної ЕРГ”, договір з Тернопільською медичною академією, 1993 р.; „Разработка методов и средств для создания экспресс-диагностики заболеваний глаза на основе ретинограммы”, договір №9 от 01.07.1994 г. с НПЦ медицинского приборостроения (РФ), 1994 г.; „Розробка програмного забезпечення електронного комплексу для реєстрації й аналізу електроретинограми в офтальмології”, договір №11 від 02.02.1997 р. із НВЕ СМП ”Медап” (Україна), 1997 р.; ДІ-86-00 ”Розробка основ теорії та засобів вимірювання полів забруднень природних водних середовищ токсичними речовинами, які існуючими методами та засобами не виявляються”, інв. номер держреєстрації 0100U000785 (2000–2002 рр.); ДІ-90-01 ”Розробка інформаційно-вимірювальної системи для дослідження гемодинаміки тканин ока методом реоофтальмографії”, інв. номер держреєстрації 0101U003426 (2001–2003 рр.); ДІ-104-03 ”Системи для прогнозування та оцінювання ймовірного негативного впливу медикаментів на організм пацієнта”, інв. номер держреєстрації 0103U003519 (2003–2005 рр.); ВК-32-11 „Розвиток теоретичних основ та експериментальні дослідження виявлення, ідентифікації та встановлення рівня нейротоксикації людини методами електроретинографії”, номер держреєстрації 0111U002593 (2010 р.); ВІ-22-08 „Розроблення методів ідентифікації і верифікації математичних моделей сигналів при побудові медичних систем моніторингу та діагностики”, інв. номер держреєстрації 0108U001110 (2009–2010 рр.). У цих дослідженнях дисертант був виконавцем та науковим керівником робіт.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є розвиток теорії побудови електроретинографічних систем з підвищенням рівня інформативності для оцінювання змін показників функціонального стану людини спричинених нейротоксикацією.

Для досягнення цієї мети необхідно розв'язати такі завдання:

– проаналізувати концептуальні засади та теоретичні основи розвитку методів і побудови засобів електроретинографії та її застосувань при оцінюванні ризиків нейротоксикації та їх впливу на показники функціонального стану людини для визначення напрямку подальшого дослідження;

– обґрунтувати концепцію і теоретичні та науково-прикладні аспекти моделювання відбору, обробки і реєстрації електроретиносигналу для розроблення методів побудови автоматизованої ЕРГС з підвищеною інформативністю;

– удосконалити структуру математичної моделі ЕРС для розвитку науково-прикладних основ формування світлового подразнення сітківки ока з низькою інтенсивністю для підвищення інформативності ЕРС;

– розробити метод оцінювання ЕРС, отриманих при низькій інтенсивності

світлового подразнення сітківки ока з урахуванням їх динаміки та стохастичності для побудови електроретинограми з підвищеною достовірністю, віднесення її до відповідного класу за інформативними ознаками;

– розробити методи оцінювання характеристик нових електроретинографічних систем, необхідних для означення та оцінювання їх інформативності, узгодити отримані оцінки зі стандартними метрологічними нормами;

– побудувати прототип експертної електроретинографічної системи оцінювання ризиків нейротоксикації людини з підвищеним рівнем інформативності для верифікації результатів теоретичних досліджень, апаратного, алгоритмічного і програмного забезпечення.

Об'єктом дослідження є процес побудови електроретинографічних систем для оцінювання ризиків нейротоксикації людини, яка спричиняє зміну показників її функціонального стану.

Предметом дослідження є методи і засоби побудови високоінформативної електроретинографії.

Методи дослідження ґрунтуються на положеннях функціонального аналізу, теорії випадкових процесів, теорії систем, математичного та імітаційного моделювання, теорії вимірювання електричних величин, статистичної теорії ухвалення рішень та методів побудови експертних систем для розвинення теоретичних засад моделювання електроретиносигналу, побудови методів відбору, оброблення та реєстрації, ідентифікації структури та параметрів моделі ЕРС при наднизькому світловому подразненні сітківки ока, розроблення методів оцінювання інформативності ЕРС із урахуванням його динаміки, узгодження характеристики ЕРГС зі стандартними метрологічними нормами, інтелектуалізації ЕРГС, верифікації результатів теоретичних досліджень необхідних для побудови прототипу експертної системи.

Наукова новизна отриманих результатів. В роботі розвинуто теорію і методи побудови високоінформативних електроретинографічних систем. При цьому вирішено важливу науково-прикладну проблему оцінювання ризиків нейротоксикації людини, яка спричиняє зміну показників функціонального стану, шляхом підвищення рівня його автоматизації, інтелектуалізації й інформативності на основі концептуального обґрунтування та розвитку нових теоретичних основ

побудови методів і засобів відбору, оброблення та реєстрації ЕРС, що реалізовано отриманням таких наукових результатів:

- уперше досягнуто підвищення роздільної здатності та виділено домінуючі інформативні ознаки ЕРС для побудови електроретинограми з вищим рівнем достовірності внаслідок запропонованої та обґрунтованої концепції наднизької (на два порядки меншої від стандартної) інтенсивності світлового подразнення сітківки ока;

- розвинуто теорію і науково-прикладні основи математичного моделювання методів відбору, оброблення та реєстрації електроретиносигналу в частині представлення електроретиносигналу в конфігураційному, фазовому і енергетичному просторі, що підвищило рівень достовірності ЕРГ;

- уперше запропоновано модель електроретиносигналу при наднизькому світловому подразненні сітківки ока та ідентифіковано її структуру й параметри, які ураховують стохастичність та циклічність його динамічних характеристик, що забезпечило оптимальність оцінювання домінуючих ознак ЕРС та досягнення вищої інформативності (раніше відмінності поміж ЕРГ в ансамблі їх реалізацій відомих систем вважалися похибками, спричиненими фізіологічними й технічними чинниками, цикли ЕРС вважалися хвилями єдиного процесу);

- уперше побудовано прототип та означено й ідентифіковано ознаки електроретинографічної експертної системи і розроблено метод оцінювання інформативності ЕРГС та ризиків нейротоксикації людини, яка спричиняє зміну показників функціонального стану, що дало можливість забезпечити верифікацію результатів теоретичних досліджень (аналогі в світі відсутні).

- розвинуто метод адаптивно-рекурсивного оптимального фільтрування ЕРС для підвищення достовірності оцінювання електроретинограми (у відомих системах застосовувалося лінійне фільтрування без урахування зміни стохастичності й коливань циклічності ЕРС, що зменшувало достовірність оцінок);

- визначено оцінки характеристик прототипу ЕРГС та їх параметри необхідні для застосування адаптивних методів відтворення ЕРГ з підвищеним рівнем достовірності оцінювання ризиків нейротоксикації, що дало можливість верифікації результатів теоретичних досліджень, апаратного, алгоритмічного і програмного забезпечення.

Практичне значення отриманих результатів. Розвинуто методи та засоби необхідні для побудови прототипу експертних електроретинографічних систем у напрямку оцінювання ризиків нейротоксикації організму людини, яка спричиняє зміну показників функціонального стану. При цьому:

- зменшено вплив подразнення сітківки ока на фізіологічний стан людини (на два порядки), що одночасно забезпечило оперативний *in vivo* неінвазивний відбір електроретиносигналу, підвищило швидкість дослідження й роздільну здатність в 3-4 рази та відносну похибку реєстрації ЕРГ на рівні 5%;

- узгоджено характеристики нових ЕРГС зі стандартними

метрологічними нормами, що забезпечило використання стандартних метрологічних процедур для їх тестування і повірки;

– побудовано прототип експертної електроретинографічної системи, що дає можливість створення та поповнення бази даних про раніше невідомі нейротоксиканти, встановлення дози і віднесення їх за параметрами ЕРГ до відповідного класу в автоматизованому режимі.

Результати дисертаційної роботи знайшли практичне застосування у таких закладах: медично-діагностичному центрі (м. Чернівці); обласній комунальній офтальмологічній лікарні (м. Миколаїв); лікувально-діагностичному центрі (м. Рівне); інституті очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова (м. Одеса); міській офтальмологічній клінічній лікарні (м. Донецьк); офтальмологічному відділенні обласної клінічної лікарні (м. Тернопіль). Акти впровадження наведено у додатках до дисертації.

Результати роботи також експонувалися на: міжнародних виставках “Intergospital-95”, “GeBIT-97”, “GeBIT-05” (1995, 1997, 2005 рр.) у м. Ганновер (ФРН); II-й міжрегіональній спеціалізованій медичній виставці “Планета здоров’я”, 2002 р., м. Кривий Ріг; I-й міжнародній спеціалізованій виставці “СвітАвіа-2003”, 2003 р., м. Одеса; міжрегіональній виставці-ярмарку “Відпочинок, здоров’я”, 2004 р., м. Тернопіль; загальнодержавних виставкових акцій “Барвіста Україна” (2006–2007, 2009–2010 рр.), м. Київ. Дипломи та відзнаки з виставок наведено у додатках до дисертації.

Теоретичні результати дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі біотехнічних систем ТНТУ імені Івана Пулюя за напрямом підготовки 6.0910 “Електронні апарати”; Національному університеті „Львівська політехніка” на кафедрі електронних приладів.

Особистий внесок здобувача. Всі результати дисертаційної роботи, що виносяться на захист, належать авторові. У працях, що виконані у співавторстві, дисертанту належать такі: [3, 28–30] – обґрунтування концепції наднизької інтенсивності світлового подразнення ока, побудови прототипу експертної системи та вибору схемних рішень для автоматизованого визначення з вищою інформативністю морфологічних параметрів електроретинограми й оцінювання її достовірності; [4, 18] – моделювання процесів комутацій при побудові засобів електроретинографічних систем із підвищеною надійністю функціонування; [5] – моделювання та ідентифікація параметрів і характеристик тестового сигналу для реєстрації й аналізу електроретинограми; [6, 36, 50] – розроблення моделі та побудова неінвазивних засобів відбору й оброблення електроретиносигналів для офтальмодіагностики; [7, 26] – розвинення моделі адаптивного керування процесом відбору біопотенціалів сітківки ока (модель стану та спостереження) для оброблення отриманих результатів з підвищеним рівнем достовірності; [8, 27, 37] – розроблення методів фільтрації ЕРС для виділення інформативних ознак діагностування в офтальмології та підвищення точності вимірювальної системи; [9, 19] –

побудова засобів метрологічного тестування блоків вимірювальної системи для реєстрації ЕРГ та оптимізації обчислення похибок вимірювання; [10, 13, 22, 46] – розроблення алгоритму й пакету прикладних програм для оцінювання параметрів ЕРС; [12, 43] – запропоновано спосіб і удосконалено конструкцію засобу наднизького світлового подразнення сітківки ока для відбору та оброблення електроретиносигналу з вищим рівнем інформативності; [15] – розроблено модель електроретиносигналу для оцінювання реакції сітківки ока на подразнення у вигляді лінійного випадкового поля; [17] – запропоновано лінійну модель ЕРС для скорочення процесу оброблення і оцінювання електроретинограми; [20] – обґрунтовано застосування гармонійного аналізу та удосконалено засоби побудови інформаційно-вимірювальної системи для реєстрації електроретинограми із оптимальним опрацюванням та оцінюванням результатів вимірювання; [24] – систематизовано ознаки, параметри та характеристики для створення програмного забезпечення електроретинографічної системи реєстрації й аналізу електроретинограми; [31] – розроблено науково-прикладні основи для моделювання, побудови методів відбору, оброблення й реєстрації електроретиносигналу електроретинографічною системою та оцінювання отриманих результатів дослідження; [32] – запропоновано інформативні ознаки прототипу експертної системи для оцінювання ризику нейротоксикації людини методом електроретинографії; [38, 40, 44] – обґрунтовано вибір діагностичних параметрів при оцінюванні результатів вимірювання загальної та локальної електроретинограми для ідентифікації патологічного стану сітківки ока; [39, 47–48] – розроблено алгоритми роботи, схеми керування та тестування ЕРГС при дослідженнях патологічного стану сітківки ока, реєстрації ЕРГ; [51] – обґрунтовано вибір параметрів й характеристик АЦП для підвищення рівня інформативності електроретинографічної системи; [53] – обґрунтовано застосування методу та удосконалено засоби побудови інформаційно-вимірювальної системи для реєстрації електроретинограми із оптимальним опрацюванням та оцінюванням результатів вимірювання.

Апробація результатів. Основні положення й результати дослідження доповідалися та обговорювалися на: науково-практичній конференції “Проблеми создания технических средств для диагностики и лечения сердечно-сосудистой системы”, 1990 р., м. Львів; науково-практичній конференції “Проблеми дитячої офтальмології”, 1992 р., м. Одеса; міжнародному симпозіумі “Мікрохірургія ока. Вплив підвищених доз радіації на органи зору”, 1994 р., м. Київ; I, II, III, IV, V, VIII науково-технічних конференціях “Прогресивні технології та обладнання в машино- і приладобудуванні” (1992 – 1993, 1995, 1998, 2000, 2004 рр.), м. Тернопіль; Internacia Medicina Esperanto Konferenco „Komputera aparato por frua diagnostiko de okulaj maisanoj”, 1995 р., м. Тернопіль; II-й міжнародній конференції з автоматичного керування “Автоматика-95”, 1995 р., м. Львів; III-й міжнародній конференції “Контроль и управление в технических

системах”, 1995 р., м. Вінниця; міжнародній конференції “Світлотехніка-95”, 1995 р., м. Тернопіль; II-му міжнародному Смакуловому симпозиумі, 1995 р., м. Тернопіль; дев’ятому з’їзді офтальмологів України, 1996р. м. Одеса; III-ій міжнародній науковій конференції “Укробраз-96”, 1996 р., м. Київ; міжнародній науково-практичній конференції IENS’96: Instrumentation in Ecology and Human Safety, 1996 р., м. Санкт-Петербург (РФ); міжнародній конференції PRIP-97: Patern recognition and information processing, 1997 р., м. Мінськ (Білорусь); XV-му міжнародному семінарі метрологів “Методи і техніка перетворення сигналів при фізичних вимірюваннях МСМ’07”, 2007 р., Львів – Ряшів (Україна – Польща); VIII-ій науково-технічній конференції “Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об’єктів”, 2009 р., м. Кременчук; міжнародній науково-технічній конференції “Сучасні проблеми радіоелектроніки, телекомунікацій, комп’ютерної інженерії TCSET’2010”, Львів – Славське; міжнародному науково-практичному форумі “Регіони знань: Україна в європейському просторі освіти – науки–інновацій для ревіталізації та процвітання територій“, 2010 р., м. Тернопіль; 3–ій науково-технічній конференції “Актуальні проблеми біомедичної інженерії, інформатики, кібернетики і телемедицини“, 2010 р., м. Київ; 11–ій МНТК “Сучасні інформаційні і електронні технології СІЕТ’2010”, 2010 р., м. Одеса; МНТК “Фундаментальні та прикладні проблеми сучасних технологій”, 2010 р., м. Тернопіль; 1-му з’їзді “Медична та біологічна інформатика і кібернетика (МБІК’2010)”, 2010 р., м. Київ; МНТК “Інформаційні технології та комп’ютерна інженерія”, 2010 р., м. Вінниця; 20-ій МТК “СВЧ-техніка і телекомунікаційні технології КриМіКо–2010”, 2010 р., м. Севастополь; МНТК “PHOTONICS-ODS 2010”, 2010 р., м. Вінниця.

В цілому роботу обговорювали у ТНТУ імені Івана Пулюя на кафедрі “Біотехнічні системи”, Національному університеті „Львівська політехніка” на кафедрі “Електронні прилади”, Національному медичному університеті імені Д. Галицького на кафедрі “Медична інформатика”, Національному технічному університеті України „Київський політехнічний інститут” на факультеті електроніки.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 53 наукові праці у виданнях України та за кордоном, у тому числі: 23 статті – у фахових наукових виданнях [1–23], авторські свідоцтва [24, 26], патент [25], статті у рецензованих збірниках наукових праць [36–40, 43, 44, 50], статті та тези у матеріалах наукових конференцій [23, 28–35, 46–49, 51–53]. Роботи [1, 2, 11, 14, 16, 19, 20, 23, 25, 33–35, 42, 48, 49, 52] опубліковані одноосібно.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, шести розділів, висновків, додатків, списку використаної літератури. Робота викладена на 365 сторінках машинописного тексту. Ілюстративний матеріал представлено на 67 рис., у 8 табл. Список використаної літератури становить 223 найменування на 14 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету, об'єкт, предмет і методи дослідження, відзначено зв'язок роботи з науковими темами, показано наукову новизну отриманих результатів і їх практичне значення, а також подано відомості про структуру роботи й апробацію результатів, їх висвітлення у друкованих працях.

У першому розділі проаналізовано концептуальні засади теоретичних основ і методів побудови засобів електроретинографії та досягненого рівня інформативності необхідного для оцінювання змін показників функціонального стану спричинених нейротоксикацією.

На підставі аналізу відомих досліджень встановлено, що можливість спостереження та ресстрації потенціалу, викликаного ДС подразнення сітківки ока, отримано завдяки застосуванню електронних підсилювачів (Карре G.). Ширина смуги частот модуля характеристики передачі підсилювача та його форма, відношення потужностей ЕРС/шум на виході підсилювача, що необхідно для інформативного спостереження ЕРС, визначалися потребою ідентифікації патологічного стану ока та зорового аналізатора і реальним станом розвитку техніки.

Дослідження електроретиносигналів $s_i(t)$, $i=1, 2, 3, \dots$, шумів $n(t)$ і характеру \oplus суміші ЕРС та шумів $x(t) = s(t) \oplus n(t)$ (наприклад, для стану сітківки ока „у нормі”) були використані для застосування евристичного методу вибору функції передачі фільтру і отримання квазіоптимальної оцінки ЕРГ $\hat{s}(t)$ зазначеної стандартною в електроретинографії. Аналіз досліджень (Granit R., www.ohsu.edu/croet/faculty/spencer/book/pdf/Ch06.pdf) й отриманих результатів підтвердили оптимальність фільтрування ЕРС та побудову електроретинограми тільки для стану сітківки ока людини „у нормі” (рис. 1). Проте дослідження відбору ЕРС (Stryer L., The Jjnal Biological Chemistry.–USA, 1991.–Vol.226.–pp. 10711–10714), а саме: а) особливостей відбору ЕРС, б) чинників впливу на точність і роздільну здатність відібраного ЕРС, в) динаміки утворення біопотенціалу сітківки ока при подразненні ДС було виявлено наявність низки циклічних перетворень у процесі формування біопотенціалу його нестационарність (відмінність процесів формування хвиль ЕРГ, що не співпадають із наведеними

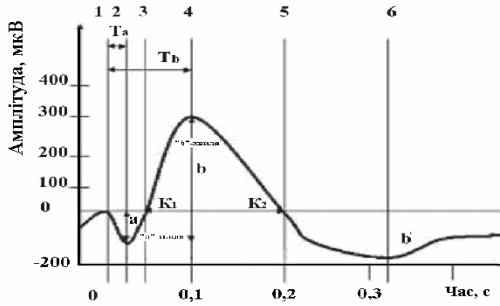
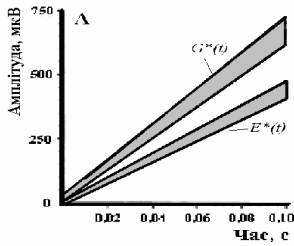
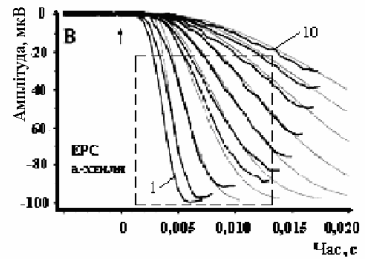


Рис. 1. Стандартна ЕРГ „у нормі” та характерні амплітудні й часові компоненти: 1 – завершення подразнення сітківки ока – початок формування а-хвилі; 2 – "а" – максимальне значення амплітуди а-хвилі, мкВ; 3 – зміна полярності б-хвилі; 4 – "b" – максимальне значення амплітуди б-хвилі, мкВ; 5 і 6 – b' – зміни полярності б-хвилі; 1 – 2 – T_a – тривалість формування а-хвилі, с; 1 – 4 – T_b – тривалість формування б-хвилі, с; 3 – 5 – K_1 – K_2 – точки нульового потенціалу; 1 – 6 – тривалість процесу формування а- б- хвиль

на рис. 1). Також досліджена стохастичність (рис. 2 а, б) при формуванні ЕРС (Lamb T.D., Proc. Nat. Acad. Sci – USA., 1996. – Vol.93.– pp. 566–570). Але ці результати не знайшли належного застосування, як і не враховування очікуваної чутливості сітківки ока до подразнення ДС незначною кількістю фотонів й скорочення кількості подразнень (в межах позначеного квадрата на рис. 2 б). Хоч аналіз часових залежностей в процесі активації білків (де: $G^*(t)$ – активований фотонами протеїн; $E^*(t)$ – контрольний ефектор активованих молекул) передбачає можливість зростання роздільної здатності при відборі ЕРС та скорочення кількості спалахів внаслідок зниження інтенсивності подразнення сітківки ока, нижчої за стандартну. Тому нехтування цими результатами при побудові ЕРГС призвело до низької роздільної здатності систем, інформативності й потреби тривалої адаптації сітківки ока в темноті внаслідок стандартного світлового подразнення (0.01–30) Кд·сек/м². Ці причини призводили до неінформативного, а деколи і помилкового діагностування патологічного стану



а)



б)

Рис. 2. Залежність активації молекул білків ДС: а) – активовані молекули фотонами в 20 експериментах; б) – зміна амплітуди a -хвилі ЕРС людини при 10-ти подразненнях

ока та зорового аналізатора. Спроби зменшення дозування інтенсивності подразнення сітківки ока ДС та скорочення тривалості процедури дослідження призводило до суттєвого впливу шумів і до пошуку варіантів оброблення ЕРС.

Внаслідок аналізу такого стану стало очевидним те, що при зменшенні впливу інтенсивності подразнення на процеси формування ЕРС і на рівень шумів для підвищення роздільної здатності систем потрібен інший спосіб фільтрування і оброблення ЕРС. Новий підхід повинен зауважувати коливання циклічних перетворень у процесі формування ЕРС. Раніше в результати дослідження вносилися помилки через неоптимальність фільтрування, знижувався рівень достовірності й виявлення хвороби та патологічного стану зорового аналізатора і була потреба в досвідчених лікарях-операторах. Тому вдалося отримати низку стандартних електроретинограм тільки для здорових та окремих патологічних станів сітківки ока з інформативністю, яка недостатня для оцінювання зміни показників під впливом нейротоксикантів.

Застосування відомих низькоінформативних ЕРС для початкового виявлення нейротоксикацій, яка спричиняє зміну показників функціонального стану організму людини і для достовірного оцінювання її ризиків підтверджено незадовільними результатами. Аналіз також показав, що такий стан існує через відсутність сформованої концептуальної й теоретичної бази, недостатню комплексність і несистемність вказаних досліджень. Зокрема, при формуванні ЕРС у сітківці ока зауважено відмінність параметрів і характеристик його хвиль, що вказує на необхідність розвитку методів оброблення кожної окремої хвилі та забезпечення потрібної роздільної здатності. Це потребує автоматизації, адаптивного оптимального фільтрування і оброблення ЕРС та інтелектуалізованого оцінювання його характеристик для побудови електроретинограми з вищим рівнем достовірності.

За фактами сформованої концепції системного підходу й теорії систем (L. Von Bertalanffy, Zade L.A.), загальної теорії сигналів (Яглом А., Frenks L.T.), теоретичних засад моделювання нестационарних біосигналів і систем для їх опрацювання (Драган Я.П., Яворський Б.І.) та теорії оптимального оброблення й оцінювання сигналів (Orfanidis S.J.), зокрема, циклоstationарних (Яворський І.М.) встановлено можливість зміни швидкодії й роздільної здатності отриманої ЕРГ. Аналіз досягнень біофізики та фізіології у вивченні виникнення потенціалу на сітківці ока при збуренні її ДС (Stryer L., Fesenko E.E.), методів дозування і контролю характеристик та параметрів ДС (Кожем'яко В.П., Кожухар О.Т., Павлов С.В.), можливостей візуалізації та оброблення результатів біомедичних досліджень (Злепко С.М., Яворський Б.І.) вказують на перспективність підвищення швидкодії, точності дозування подразнення ДС і отримання електроретинограми з вищим рівнем достовірності. Проте, при стандартній інтенсивності подразнення ока зменшується роздільна здатність та втрачаються інформативні ознаки ЕРС і виникає потреба у визначенні показника інформативності ЕРГ-системи. Аналіз досліджень також показав, що не використовуються можливості оптимального рекурсивного оброблення ЕРС, зокрема, представлення ЕРС у просторі змінних стану та оптимальної фільтрації (Kalman R.E.) при зменшенні інтенсивності світлового подразнення (Lamb T.D.), хоч це має перспективу у вирішенні проблеми виявлення ризиків нейротоксикації з підвищенням рівня достовірності. Аналіз технічних характеристик відомих ЕРГС підтверджує, що вони практично є непридатні для *in vivo* неінвазивного виявлення нейротоксикації людини. У першому розділі наведено систему задач дисертаційного дослідження, яка впливає з запропонованої та обґрунтованої концепції наднизького подразнення ока, що є потреба в розвитку теорії та науково-прикладних основ моделювання методів відбору, оброблення, реєстрації і оцінювання ЕРГ та побудови електроретинографічних систем із підвищенням рівня інформативності для оцінювання змін параметрів функціонального стану людини спричинених нейротоксикацією.

У другому розділі розвинуто теорію та науково-прикладні основи математичного моделювання відбору, фільтрування та реєстрації електроретиносигналу й застосування автоматизованих методів його оброблення і оцінювання для побудови ЕРГ з вищою інформативністю при наднизькій інтенсивності подразнення сітківки ока.

Для забезпечення наднизької інтенсивності I подразнення світлом сформульовано відповідну задачу визначення величини енергії $|U|^2$ світлової хвилі функції U на сітківці ока при поширенні її від ДС із заданою інтенсивністю електромагнітного випромінювання (ЕМВ) через середовища рогівки, передню камеру, кришталик, скловидне тіло для врахування дифракції на структурах із різкими краями. Використано результати

інтерференції ЕМВ при поширенні первинного потоку ДС через зіницю ока, де застосовано принцип Гюйгенса-Френеля для врахування інтерференції полів вторинних джерел, що описується розв'язком хвильового рівняння (інтегралом Кіргофа). Визначено результат дифракції монохроматичної хвилі частотою ω на зіниці ока з радіусом a на відстані $L \gg a$, враховуючи напрям зовнішньої нормалі $[\vec{n}_s]$ від ДС до елемента поверхні dS . З використанням функції Гріна отримано вираз напруженості електричної складової поля при спостереженні для r на замкнутій поверхні S

$$\vec{E}(\vec{r}) = \frac{i}{4\pi r} \frac{e^{ikr}}{r} \left([\vec{k}, [\vec{n}, \vec{E}_0]] - k\vec{E}_0 \right) \oint e^{-i(\vec{k}\vec{r}')} dS' = -\frac{i}{2\pi c} \frac{\omega}{c} \vec{E}_0 \frac{e^{ikr}}{r} \oint e^{-i(\vec{k}\vec{r}')} dS', \quad (1)$$

де $\vec{k} = k\vec{r}/r$ – хвильовий вектор у напрямку спостереження, $k = f/c$, c – швидкість світла, \vec{E} – напруженість електричного поля, \vec{E}_0 – напруженість електричного поля ДС, S' – поверхня сітківки ока, $[\vec{n}, \vec{E}_0]$ – тангенціальна складова вектора \vec{E}_0 . З урахуванням граничних умов формула (1) набуває вигляду

$$\vec{E} = -\frac{i}{2\pi c} \frac{\omega}{c} \vec{E}_0 a^2 \frac{J_1(ak \sin \theta) e^{ikr}}{ak \sin \theta}, \quad (2)$$

де J_1 – функція Бесселя $\left(\frac{1}{x} \frac{d}{dx} \right)^e \{ x^n J_n(x) \} = x^{n-e} J_{n-e}(x)$, яка при $n=1$ набуває простішого вигляду.

Світлове поле функції U визначається методом ейконалу. Поле вважається суперпозицією монохроматичних полів із осциляторів Герца з припущенням, що кути, під якими спостерігається зіниця ока, є малі (джерело ЕМВ вважається диполем з моментом і залежними від часу величиною й орієнтацією, компоненти якого представлено через інтеграли Фур'є), тоді формула (2) для поля з моментом диполя набуває вигляду

$$\vec{E}_\omega = \text{Re} \left\{ \frac{\omega^2}{c^2 r} |q(\omega)| \vec{r}_0 (\vec{\rho}_0(\omega) \vec{r}_0) e^{i[\delta(\omega) - \omega(t-r/c)]} \right\}, \quad (3)$$

де ω – кругова частота, \vec{r}_0 – одиничний радіальний вектор, $q(\omega)$ – величина диполя для монохроматичного світла, $\vec{\rho}_0(\omega)$ – одиничний осьовий вектор в напрямку осі диполя.

Із використанням формули Кіргофа для інтегрування (3) визначено необхідну інтенсивність для кожної компоненти векторів \vec{H}, \vec{E} в декартовій системі координат (x, y, z) для точок сітківки ока. Інтенсивність визначено усередненням за часом вектора Пойтінга методом Борна-Йордана. Унаслідок досягнення лінійності подразнення сітківки ока з наднизькою інтенсивністю дозування в точках для визначення параметрів ДС вираз набуває вигляду

$$I(X, Y, Z) = C |U_{\omega_0}(X, Y, Z)|^2, \quad (4)$$

де $|U_{\omega_0}(X, Y, Z)|$ – модуль хвильової функції в точках сітківки ока з відповідними координатами, а значення постійної C визначають залежно від характеристик ДС й оптичних параметрів ока.

Функцію відгуку зорової системи людини можна вважати лінійною, зі змінними параметрами, а ЕРС – кусковим, лінійним, що впливає з виразу (4) й підтверджено дослідженнями механізмів утворення потенціалів на сітківці ока. Тому припущено, що реакція сітківки ока є кусково-інваріантна (p – кількість хвиль ЕРС, $p = 1, 2, 3, 4, \dots$) в часі, а при представленні її за низької інтенсивності світлового подразнення застосовано низку стаціонарних, лінійних процесів. Для стандартного подразнення є ЕРС згасаючим коливанням, як і для випадку з наднизькою інтенсивністю подразнення сітківки ока (рис. 1). Тому ЕРГ адекватно може моделюватися функціями, що є розв'язком лінійних неоднорідних (неоднорідність – функція-модель подразнення сітківки ока ДС, або відгук системи, де відлік $\xi_{n,p}$ – вихід $(p-1)$ -ї, тобто попередньої ланки моделі) різницевих рівнянь 2-го порядку з відповідними коефіцієнтами

$$b_{2,p} s_{n-2,p} + b_{1,p} s_{n-1,p} + s_{n,p} = \xi_{n,p}, \quad p = \overline{0, N}, \quad (5)$$

де $\xi_{n,p}$ – модель подразнення сітківки ока ДС. Значення коефіцієнтів b_1, b_2 та початкові значення s_{n-1}, s_{n-2} визначають параметри ЕРГ (амплітуди окремої ланки p -хвиль, швидкість їх наростання і згасання тощо). Значення s_n обчислено за алгоритмом, який впливає із рівняння (5). Для верифікації отриманих результатів із наднизькою інтенсивністю ДС подразнення сітківки ока (10 реалізацій) імітаційним комп'ютерним моделюванням ЕРС (рис. 3) проілюстровано його стохастичність. По осі ординат – електроретиносигнал із шумами ($мкВ$), по осі абсцис – тривалість процесу

відбору ЕРС (c) після подразнення ДС інтенсивністю нижчою на два порядки за стандартну.

Виявлена динаміка циклічності і підтверджена стохастичність електроретиносигналу при низькій інтенсивності подразнення сітківки ока, що явно потребує адаптивного оптимального фільтрування ЕРС. Покращення характеристик і виділення інформативності ЕРС, підвищення рівня достовірності в даному випадку забезпечується застосуванням методів адаптивно-рекурсивного оброблення. Для цього розвинуто математичну модель ЕРС шляхом удосконалення відомих евристичних моделей дескриптивно-апроксимаційного

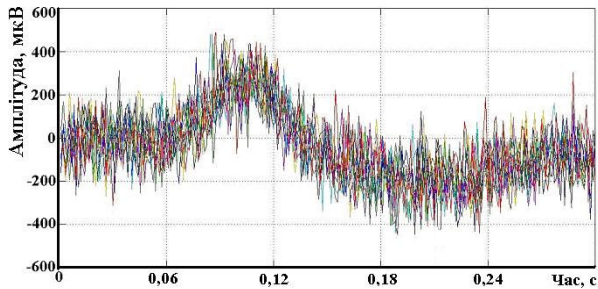


Рис. 3. Електроретиносигнал при низькій інтенсивності подразнення

типу (наближення методом найменших квадратів, авторегресії, Фур'є – представлення тощо), низкою моделей у просторі змінних стану (6) зі змінними коефіцієнтами b_1 і b_2 , узгодженими з механізмами формування ЕРС (ділянки 1-6 ЕРГ, рис. 1) для окремої хвили. Коефіцієнти b_1 і b_2 , початкові умови S_{n-1}, S_{n-2} та значення N адаптуються до таких, щоб побудована на основі математичної моделі послідовність \hat{s}_n була близькою до послідовності s_n

$$\begin{aligned} Y_{n+1} &= AY_n + B\xi_n + GE_n; \\ X_n &= CY_n + D\xi_n + FE_n + \eta_n; \\ \hat{Y}_{n+1} &= A\hat{Y}_n + K[X_n - C\hat{Y}_n - D\xi_n] \end{aligned} \quad (6)$$

Для оброблення ЕРС і отримання вихідних параметрів ЕРГ із мінімальною дисперсією у просторі змінних станів, числення значень матриць входу, впливу та збурення зорової системи (подразнення сітківки ока) забезпечується, виходячи зі співвідношення, де ξ_n – відоме збурення

зорової системи; X_n – відібраний ЕРС; η_n та E_n – похибки та шуми відбору ЕРС зі збуренням зорової системи; A – матриця стану; B – матриця входу; C – матриця виходу; D та G, F – матриці впливу. Модель (6) стала основою для поєднання оптимізаційних процесів – формування типу подразнення ДС та засобів відбору, автоматизованого й інтерактивного аналізу ЕРГ з оцінюванням достовірності для ухвалення рішення про наявність нейротоксикації за результатом цього аналізу.

Для ухвалення достовірного рішення про ризики нейротоксикації удосконалено структурну схему ЕРГС (рис. 4) із автоматизованими та інтерактивними режимами оброблення та підвищенням рівня інформативності електроретиносигналу при дозованому подразненні сітківки ока наднизькою інтенсивністю ДС. Введено адаптивно-рекурсивне оптимальне фільтрування ЕРС та використано бази даних для скорочення процедури досліджень, внаслідок автоматизації аналізу отриманої інформативної електроретинограми з врахуванням комплексної зміни параметрів та віднесенням її до відповідного класу. Адаптивне керування процесами відбору, фільтрування й оброблення ЕРС, застосування суматорів $C1$, $C2$ та аналізу отриманих ЕРГ при врахуванні параметрів: $\xi(t)$ – світлового подразнення; \hat{x}_n^m – цифрування ЕРС; ε_n – похибок моделювання ЕРС; η_n – похибок відбору ЕРС дозволило забезпечити підвищення рівня її інформативності. Крім цього виділено взаємозв'язки апаратної частини системи, визначена роль лікаря-оператора у проведенні клінічних досліджень при оцінюванні нейротоксикації отриманими характеристиками ЕРГ. Аналіз запропонованих схемних рішень та удосконалень (рис. 4), передбачає скорочення процедури оброблення ЕРС з вищою достовірністю результатів. Обґрунтовано оптимальність умов автоматизації процесу оброблення, оцінювання та реєстрації ЕРГ, оскільки враховуються зміни параметрів подразнення ДС та відгуку зорової системи при низькій інтенсивності подразнення сітківки ока. Так забезпечується

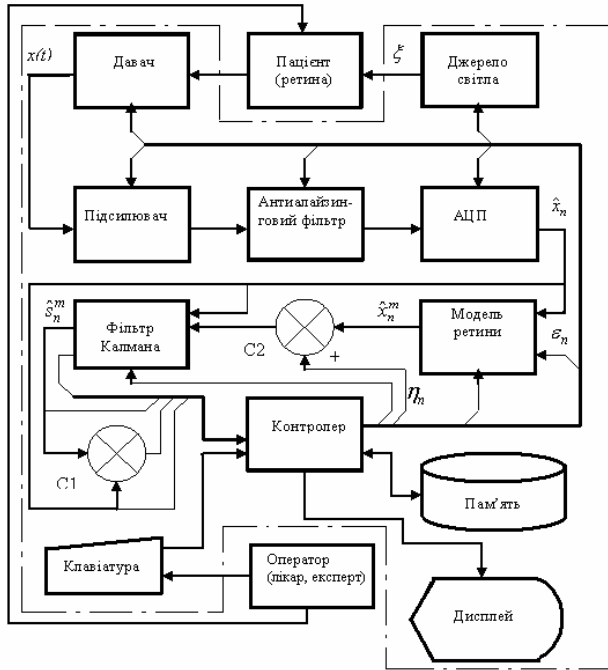


Рис. 4. Структурна схема високоінформативної ЕРГС

можливість поповнення бази даних ЕРГ для офтальмодіагностики та використання комплексних змін значень її параметрів для віднесення з підвищенням рівня достовірності до відповідного класу при оцінюванні ризиків нейротоксикації людини.

Отже, запропонована та обґрунтована концепція наднизької (на два порядки меншої від стандартної) інтенсивності подразнення сітківки ока ДС, на відміну від відомих, забезпечила розвиток теоретичних основ інформативної електроретинографії для офтальмодіагностики, її ефективне застосування та перспективу досліджень. Крім цього є можливість побудови апаратної частини прототипу експертної системи, її програмного забезпечення для оцінювання ризиків нейротоксикації, що спричиняють зміну показників фізіологічного стану на початковій стадії впливу незначними дозами.

У третьому розділі на основі розвитку теорії та науково-прикладних аспектів математичного моделювання відбору і оброблення ЕРС в електроретинографії наведено розроблений метод оцінювання параметрів ЕРС з урахуванням його циклічності та стохастичності. Отримано результати ідентифікації структури та параметрів моделі для оцінювання інформативності ЕРГС.

Розвиток методів визначення і оцінювання ЕРС ґрунтуються на застосуванні моделі ЕРС у вигляді адитивної суміші x_n послідовностей корисного сигналу s_n та сумарного шуму η_n . Припущено, що сумарний шум при реєстрації ЕРС містить компоненти, спричинені нерівномірністю освітлення ока та світловим фоном \mathcal{E} , процесом відбору тощо. За шум η_n визначено дискретну послідовну випадковість з нормальною функцією густини розподілу ймовірностей її значень (з нульовим математичним сподіванням та дисперсією, що дорівнює одиниці). Оцінювання p -ї ділянки хвилі ЕРС виконано обчислювальними методами на основі розв'язку відповідного різницевого рівняння (5). Для оброблення стохастичного ЕРС запропоновано модель (рис. 5), яка на відміну від відомих має зворотній зв'язок й адаптивно налаштовує параметри фільтрування ланки окремої хвилі і тим самим зменшує втрати інформативності ЕРС, підвищує достовірність отриманої електроретинограми.

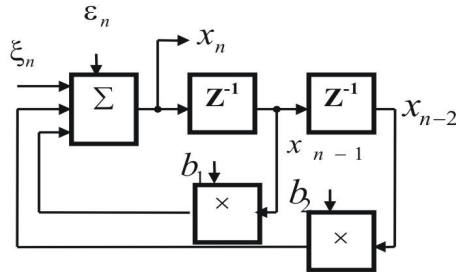


Рис. 5. Функціональна схема моделі електроретиносигналу x_n

Наявність створеної бази даних і зворотнього зв'язку в моделі забезпечує застосування раніше адаптованих параметрів подразнення ДС, що скорочує процедуру обчислення при зміні характеру шумів та параметрів ЕРС.

Ідентифіковано параметри й визначено характеристики процесів оцінювання ЕРГ, статистик шумів та рівень адаптації цих процесів, період дискретизації ЕРС узгоджено зі смугою частот його спектральної густини потужності. В результаті обчислень встановлено, що дисперсія середньої спектральної густини потужності оптимально обробленого ЕРС завжди буде меншою за відповідну дисперсію необробленого сигналу. Тому її застосовано як граничне (порогове) значення дисперсії деякого експериментального ЕРС при ухваленні рішення для визначення типу ЕРГ. Критерієм адаптації до p -ої ланки хвилі ЕРС є середньо-квадратичне значення різниці $K(s, \hat{s})$ між ЕРС s та оцінкою \hat{s} його математичного сподівання, а процес адаптації – процедура, результатом якої є досягнення умови: $\arg \min_{\forall \{b_1, b_2, x_{-1}, x_{-2}, N\}} K(s, \hat{s})$. В цьому випадку оцінку ЕРС потрібно

визначати за представленням (5) у просторі змінних стану (6) шляхом

адаптивно-рекурсивної оптимальної фільтрації. Для визначення матриць (стану, входу, виходу, впливу) й мінімізації дисперсії змінних стану ЕРС використано різницеву модель.

У розділі також наведено застосування методів і засобів автоматизованого й інтерактивного визначення параметрів ЕРС \hat{S} , дозування інтенсивності світлового подразнення ДС ξ , оцінювання достовірності ЕРГ \hat{y} . Запропоновано оригінальне застосування фільтра Калмана для зменшення дисперсії оцінки ЕРГ в процесі адаптації до кожної хвилі електроретиносигналу з врахуванням коливань циклічності. Розвинуто метод калманівської фільтрації шляхом введення зворотнього зв'язку (рис. 6) при апіорних відомостях про:

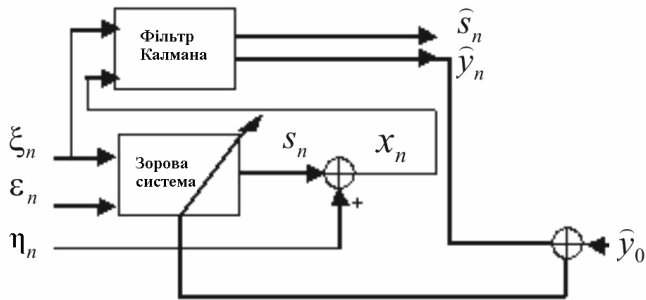


Рис. 6. Інтерпретація адаптивно-рекурсивної оптимальної фільтрації ЕРС

а) умови подразнення зорової системи при наднизькій інтенсивності випромінювання ДС; б) параметри відібраного ЕРС (відгук сітківки ока), що дає змогу правильно визначити елементи матриць впливу D та G, F , які забезпечують значення оцінки змінних стану ЕРС та їх дисперсію.

Запропоноване в роботі адаптивно-рекурсивне фільтрування, на відміну від відомих, враховує коливання і зміни циклічності формування ЕРС із збереженням інформативних ознак та введений зворотній зв'язок підвищує швидкодію пошуку еталону в базі даних, що суттєво скорочує ЕРГ-дослідження. Виявлено та підтверджено, що рекурсивне оптимальне фільтрування стохастичного ЕРС, представленого адитивною сумішшю електроретиносигналу та білого шуму, потребує адаптивного налаштування фільтру до кожної окремої ланки хвиль ЕРС для забезпечення вищого рівня достовірності всієї ЕРГ. Це підтверджується імітаційним моделюванням в програмному середовищі Matlab для

стандартної електроретинограми “у нормі” із адаптованим до а-хвилі оптимальним фільтруванням ЕРС і неоптимального фільтрування до b-хвилі (рис. 7, де візна лінія на позначці 0,095 розмежує ці хвилі), що наглядно демонструє налаштування фільтру. Отримані результати підтверджують неоптимальне фільтрування b-хвилі та значне зниження параметрів, що вказує на потребу застосування такого підходу для підвищення

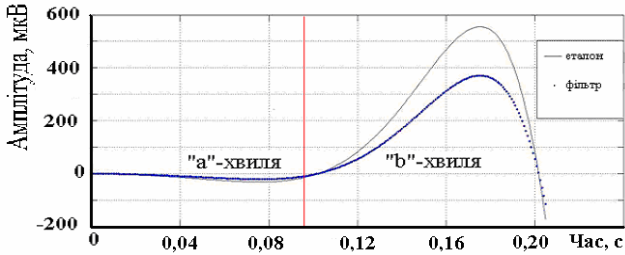


Рис. 7. Оптимальне фільтрування а-хвилі стандартної ЕРГ “у нормі”

рівня достовірності ЕРГ та обґрунтовує необхідність оптимізації фільтрування окремих хвиль ЕРС.

В процесі дослідження визначено дисперсію середньої спектральної густини потужності (яка є інваріантом однотипних ЕРГ) та похибок вимірювання після адаптивного оптимального фільтрування суміші стандартного ЕРС з білим гаусівським центрованим шумом та оцінювання ЕРГ “у нормі”. В результаті встановлено, що дисперсія середньої спектральної густини потужності ЕРС після проведення оптимального оброблення завжди була меншою за відповідну дисперсію до його оброблення. Визначено похибки відбору (дисперсія 0,25) й оцінювання ЕРГ (дисперсія 0,04) при адаптації фільтра до а-хвилі після оптимального оброблення (рис. 8), які підтверджують значне зменшення дисперсії середньої густини потужності ЕРС і похибок оцінювання ЕРГ по відношенню до відомих систем, в яких раніше застосовувалося лінійне фільтрування.

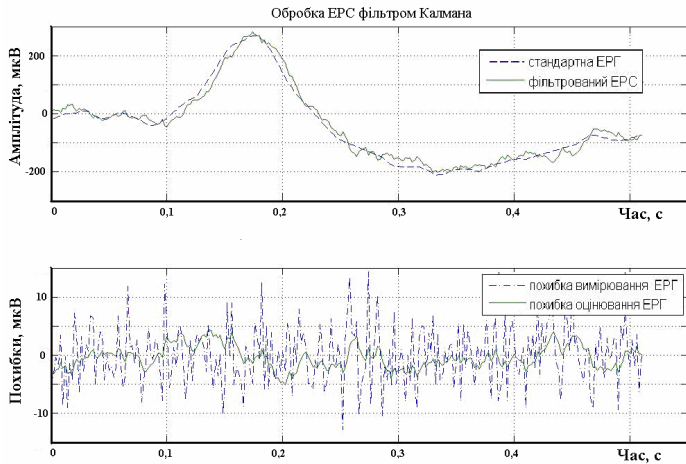


Рис. 8. Похибки вимірювання після адаптивного оптимального фільтрування суміші ЕРС з шумом та оцінювання ЕРГ “у нормі”

Крім того, встановлено, що застосований метод оцінювання ЕРГ забезпечує швидке прийняття рішення про її тип, а це скорочує тривалість процедури досліджень без зменшення інформативності й на відміну від відомих систем не потребує багаторазових ЕРГ-експериментів. Для стохастичного ЕРС встановлено, що ефективним є визначення вірогідності оцінки ЕРГ в залежності від величини відношення потужностей ЕРС та шумів при заданих ймовірностях помилкового ухвалення рішення. Для цього використано процедури визначення вірогідності за критерієм Неймана-Пірсона. Розвинуто розрахунково-аналітичні методи для визначення достовірності ЕРГ при низькій та наднизькій інтенсивності подразнення сітківки ока ДС.

За результатами застосування спектрально-кореляційної теорії сигналів та систем забезпечується ідентифікація характеристик і параметрів ЕРС й означено характеристики ЕРГС для оцінювання статистики її шумів і побудови адаптивних методів відтворення ЕРГ з підвищенням рівня достовірності. Скорочено тривалість оброблення ЕРС, зменшено вплив шумів й артефактів на множину інформативних ознак класів та інформативність ЕРГ, що є суттєвим для верифікації математичної моделі й оцінювання змін показників функціонального стану людини спричинених нейротоксикацією.

У четвертому розділі на основі застосування розвинутих теоретичних засад, які ґрунтуються на запропонованій концепції із наднизькою інтенсивністю подразнення сітківки ока ДС, проявлення стохастичності і збереження інформативних ознак електроретиносигналу наведено розроблений метод оцінювання інформативності ЕРГС, результати

узгодження характеристик систем зі стандартними метрологічними нормами. Тим самим, на відміну від відомих систем, враховано дисперсії оцінювання спектральної густини потужності, які є інваріантом для однотипних ЕРГ-досліджень й забезпечують підвищення достовірності вибору рішення про тип ЕРГ, побудовано прототип та розроблено технічні вимоги для відповідного метрологічного забезпечення дослідних зразків високоінформативної електроретинографії і поширення його на прототип експертної системи. Враховано факти, їх ознаки, що впливають на точність побудови ЕРГ й методи оцінювання основних динамічних та статистичних похибок із урахуванням застосованих методів і засобів цієї побудови та динамічних характеристик ЕРС. Для цього створено алгоритм генерування цифрового тестового ЕРС "у нормі" для перевірки застосованих методів і засобів при відборі та обробленні біжучого значення ЕРС. Виявлено джерела інструментальних похибок у статичному та динамічному режимах роботи ЕРГС (зміщення нульового рівня та нелінійності перетворення, підсилення ЕРС, нерівномірності АЧХ тощо), означено типи ергодичності похибок аналого-цифрового перетворення електроретиносигналу та обґрунтовано коректність методів їх оцінювання. На основі проведеного аналізу встановлено методичну похибку квантування, викликану дискретністю робочого діапазону АЦП, визначено коефіцієнти функції вхідного процесу перетворення з урахуванням кускової постійності функції та властивостей одновимірної нормальної густини розподілу для визначення математичного сподівання m_ξ

$$\begin{aligned} m_\xi &= qN \mathbf{P}\{\eta(t) > q(N - 0.5)\} - qN \mathbf{P}\{\eta(t) \leq q(-N + 0.5)\} + \\ &\quad + \sum_{n=-(N-1)}^{N-1} qn \mathbf{P}\{q(n - 0.5) < \eta(t) \leq q(n + 0.5)\} = \\ &= q \left\{ N \left[1 - \Phi\left(\frac{q(N - 0.5) - m_\eta}{\sigma_\eta}\right) - \Phi\left(\frac{q(-N + 0.5) - m_\eta}{\sigma_\eta}\right) \right] + \right. \\ &\quad \left. + \sum_{n=-(N-1)}^{N-1} n \left[\Phi\left(\frac{q(n + 0.5) - m_\eta}{\sigma_\eta}\right) - \Phi\left(\frac{q(n - 0.5) - m_\eta}{\sigma_\eta}\right) \right] \right\}, \end{aligned}$$

де q – крок квантування, N – значення вхідного коду АЦП, $\eta(t)$ – вхідний випадковий процес з відомою одновимірною густиною розподілу, $\mathbf{P}\{\dots\}$ – ймовірність випадкової події, $\Phi(x)$ – інтеграл ймовірності. Також отримано вираз для визначення дисперсії вхідного процесу σ_ξ^2

$$\begin{aligned} \sigma_\xi^2 &= (qN)^2 \mathbf{P}\{\eta(t) > q(N - 0.5)\} + (qN)^2 \mathbf{P}\{\eta(t) \leq q(-N + 0.5)\} + \\ &\quad + \sum_{n=-(N-1)}^{N-1} (qn)^2 \mathbf{P}\{q(n - 0.5) < \eta(t) \leq q(n + 0.5)\} - m_\xi^2 = \\ &= q^2 \left\{ N^2 \left[1 - \Phi\left(\frac{q(N - 0.5) - m_\eta}{\sigma_\eta}\right) + \Phi\left(\frac{q(-N + 0.5) - m_\eta}{\sigma_\eta}\right) \right] + \right. \\ &\quad \left. + \sum_{n=-(N-1)}^{N-1} n^2 \left[\Phi\left(\frac{q(n + 0.5) - m_\eta}{\sigma_\eta}\right) - \Phi\left(\frac{q(n - 0.5) - m_\eta}{\sigma_\eta}\right) \right] \right\} - m_\xi^2. \end{aligned}$$

В результаті дослідження встановлено, що припинення подразнення призводить до затухаючого процесу формування електроретиносигналу і тому є достатнім розгляд першого члена функціонального ряду розкладу квантованого значення ЕРС, а для зменшення адитивної та мультиплікативної складової похибок рекомендовано і здійснено регулярне калібрування системи.

З метою визначення коефіцієнтів моделі ЕРГ у просторі змінних її стану (6) та визначення вибраних статистик, зокрема, визначення властивостей похибок імітаційного моделювання досліджувалися різного типу базові (еталонні) ЕРГ (рис. 9). Із графіку випливає, що для зменшення похибки спостереження всієї ЕРГ необхідно забезпечити точне визначення коефіцієнтів моделі для кожної окремої її ділянки (ланки) з врахуванням динаміки циклічності та стохастичності при формуванні ЕРС. Врахування цього факту та розвитку методів оброблення ЕРС стало підставою для визначення умовних ймовірностей та інформативності систем ентропійним методом за значеннями дисперсії середньої густини потужності побудованої ЕРГ.

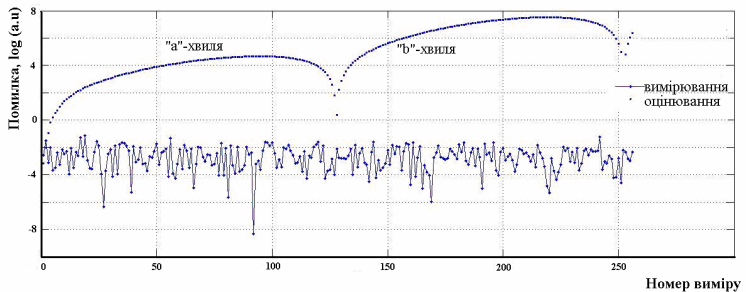


Рис. 9. Результати імітаційного моделювання похибок спостереження ЕРГ

На відміну від відомих систем для ухвалення достовірного рішення про ризики апріорно невідомого нейротоксиканта достатнім є отримання обмеженого числа (до десяти) реалізацій ЕРС, виконати його статистичне оброблення та визначити новий тип його за достовірностями оцінок ЕРГ.

За результатами проведених досліджень узгоджено характеристики ЕРГС зі встановленими стандартними метрологічними нормами для клінічної електрофізіології зору (ISCEV), що забезпечує використання стандартних метрологічних процедур їх тестування і повірки на етапі виготовлення та експлуатації систем.

У п'ятому розділі наведено результати побудови прототипу високоінформативної електроретинографічної експертної системи (ЕРГЕС) для оцінювання ризику нейротоксикації в інтерактивному й автоматизованому режимі, сформульовано медико-технічні вимоги (МТВ), необхідні для підвищення рівня достовірності, в якій містяться задачі, оцінювання параметрів ЕРГ та інтерпретації результатів досліджень,

локалізації несправностей у засобах спостереження. Визначено умови ідентифікації експертної системи: обґрунтовано несуперечливість і повноту МТВ, наведено процедури логічного виводу, показано їх завершеність і достовірність результатів, визначено компактність і достовірність їх функціонування. На відміну від відомих систем запропоновано концептуальні засади прототипу ЕРГЕС, де означено параметри ЕРС, побудовано модель бази знань ЕРГ із класифікаційними ознаками нейротоксикацій та критеріями необхідними для ухвалення достовірних рішень. Також запропоновано формальне представлення та метод синтезу засобів ЕРГЕС, що на відміну від відомих забезпечує можливість виявляти додаткову інформацію про динамічні властивості ЕРС, які містять відомості про нейротоксикації та вплив дестабілізуючих факторів, включаючи зміни умов адаптації і подразнення ДС.

Запропоноване представлення ЕРС у просторі змінних станів враховує в розроблених МТВ адаптацію до проблемно-орієнтованих баз знань і логічно-керованих інтерфейсів для перевірки на зручність і адекватність інтерфейсів вводу-виводу, обґрунтування критерію вибору ознак ЕРС, визначення ефективності стратегії оцінювання параметрів електроретинограми, перевірки якості й коректності бази знань, верифікації прийнятих рішень з підвищеним рівнем достовірності. Також шляхи виявлення й усунення помилок у прототипі ЕРГЕС для доведення її до завершеного промислового варіанта із забезпеченням запам'ятовування даних при взаємодії з операторами, експертами тощо.

Запропонований прототип ЕРГЕС є ергатичною (людина-машинною) системою. Її ефективність та оптимальність оцінено за критеріями, вибраними на основі узгоджених теоретичних і прикладних показників – характеристик і параметрів математичних моделей, адекватних до ЕРС, ЕРГ, шумів, завад, артефактів. В результаті досліджень встановлено (рис. 10), що при контролюванні рівня (дозы) нейротоксичності необхідно: а) за отриманими значеннями критерію із ознак ЕРС ухвалювати рішення про наявність ризику нейротоксикації; б) за методом (оптимальним), визначати параметри характеристик ЕРГ, побудованої після оброблення ЕРС; в) ідентифікувати

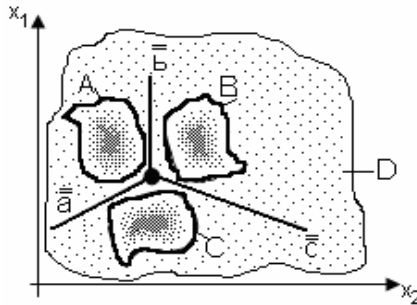


Рис. 10. Ілюстрація поділу множини ЕРС для ідентифікації нейротоксикантів

нейротоксикант за критерієм – мірою близькості оцінки ЕРГ до “норми” – еталона з врахуванням (x_1, x_2 – інформативних ознак ЕРГ; \overline{a} , \overline{b} , \overline{c} – умовно виділених поверхонь розділу; А, В, С – формалізованих класів ЕРГ; D – простору представлень ЕРС тощо). Також обґрунтовано застосування статистичних методів розпізнавання образів для кластеризації множини ЕРС на підмножини (реалізації ЕРС). За попередньо вибраними ознаками ідентифікованого нейротоксиканта ухвалюється рішення про тип нейротоксикації та оцінюється рівень (доза) токсиканта. Для автоматизованої кластеризації застосовано спектрально-кореляційні характеристики ЕРГ. При представленні ЕРГ функцією від часу з кластера досягається розпізнавання нейротоксикації з високою достовірністю. Для апріорно невідомих нейротоксикантів використано пошукові методи формування їх бази даних. При обґрунтуванні методів оброблення ЕРС (рис. 11) використано ієрархію множини таких процедур: (1) – логічного виводу; (2) – виявлення та аналізу параметрів (хвиль) стану ЕРГ; (3) – комп’ютерної графіки; (4) – розпізнавання типу нейротоксикації (підмножин морфологічних параметрів і характеристик ЕРГ); (5) – визначення інформаційних ознак ЕРГ.

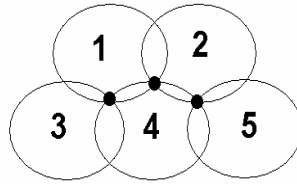


Рис. 11. Ієрархічність та еквівалентність процедур виявлення нейротоксикацій

Встановлені взаємозв'язки дають можливість оптимізувати розроблення програмного забезпечення й побудову ЕРГЕС для виявлення в початковій стадії невідомих нейротоксикантів з вищим рівнем достовірності.

У результаті побудови прототипу ЕРГЕС (рис. 12) забезпечено такі можливості: а) стійкість і відтворюваність результатів на відміну від експерта-людини, коли можливе помилкове ухвалення рішення через емоційні фактори; б) простоту передавання та відтворення інформації шляхом копіювання програми; 3) стабільність і розвиток бази досягнених знань на відміну від непередбачуваного погіршення компетенції людини-експерта при зміні умов. Для розроблення процедур функціонування і побудови прототипу ЕРГЕС були вирішені такі задачі, а саме: оцифрування ЕРС (оперативне квантування-дискретизація відібраного сигналу); стиснення, компресія (апроксимація) даних ЕРГ; покращення її якості

(фільтрація, корекція геометричних спотворень і артефактів); відновлення із суміші шуму та ЕРС (оптимальна фільтрація); сегментація, виділення країв, хвиль ЕРГ; вимірювання морфологічних параметрів, інформативних ознак ЕРГ (піків хвиль, моментів, інваріантів, проєкцій, розмірів, інтервалів, швидкості затухання); представлення ЕРГ (ієрархії, морфології, ізоморфізму, статистики). Вектори ЕРС і ЕРГ та множини їх морфологічних параметрів трактовано як образи класів нейротоксикації. Для досягнення рівня інформативності ознак класів ЕРГ та ухвалення рішення через результати оцінювання густини розподілу ймовірності характеристик спектрального представлення ЕРГ було запропоновано ентропійний метод

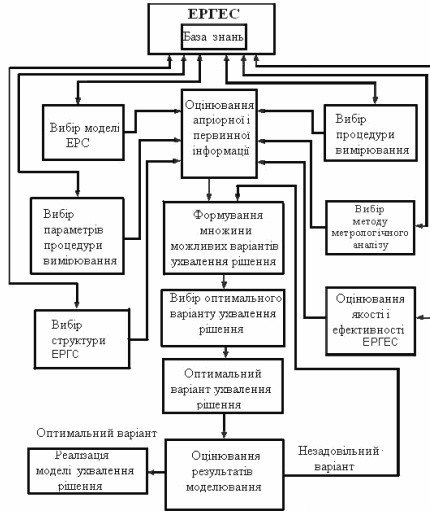


Рис. 12. Процедури та функції прототипу ЕРГЕС при ухваленні рішень

визначення інформативності ЕРГС. Підтверджено, що отримана оцінка достовірності для ЕРГ представленої у часовій області, у фазовому просторі (просторі змінних стану) та їх ізоморфні представлення (спектральні) у частотній області є еквівалентними й зберігається досягнутий рівень інформативності. У результаті проведеного дослідження ідентифіковано ознаки експертної системи для достовірного оцінювання ризиків нейротоксикації людини. Побудований прототип ЕРГЕС дає можливість доповнювати створену базу даних системи невідомими нейротоксикантами. Віднесення нейротоксиканта (особливо апріорно невідомого) до відповідного класу ЕРГ за скороченою методикою досліджень досягається мінімальною кількістю евристично-пошукових процедур, підвищенням рівня їх автоматизації через отримані в роботі результати моделювання, забезпеченням рівня формалізації об'єктів прототипу ЕРГЕС та досягненням достовірності ухвалення рішень. Побудований прототип ЕРГЕС забезпечує верифікацію результатів, низькозатратне, інформативне, достовірне реєстрування і оцінювання ЕРГ та віднесення до відповідного класу ЕРГ,

високу ефективність функціонування, перспективність застосування у медицині.

У шостому розділі наведено основні результати верифікації запропонованої і обґрунтованої концепції та розвитку теоретичних й науково-прикладних аспектів математичного моделювання відбору, оброблення та реєстрації електроретиносигналу, автоматизованих методів оброблення і оцінювання ЕРГ й побудови апаратного, алгоритмічного і програмного забезпечення ЕРГЕС з підвищеною інформативністю для неінвазивного виявлення ризиків нейротоксикацій людини. Встановлено адекватність математичного моделювання, використаного при побудові методів відбору, оброблення та реєстрації електроретиносигналу і його застосування. Розвинуті й обґрунтовані в другому розділі теоретичні засади для моделювання відбору, оброблення та реєстрації електроретиносигналу забезпечили взаємозамінність автоматизованих та інтерактивних режимів оцінювання параметрів ЕРГ із вищим рівнем інформативності.

На основі проведеного дослідження отримано експериментальні результати, необхідні для підвищення роздільної здатності ЕРС та реєстрації електроретинограми з вищим рівнем достовірності – шляхом контролю дозування параметрів спалахів світла (рис. 13) для подразнення сітківки ока з наднизькою інтенсивністю, наприклад, регулюванням шпаруватості імпульсів струму 2 мА, частотою 25 Гц. В результаті темної адаптації й застосування

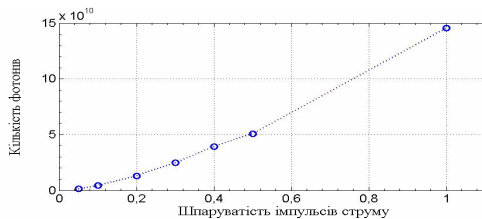


Рис. 13. Дозування світла при зміні шпаруватості імпульсів струму напівпровідникового ДС

низької інтенсивності подразнення досягається вища роздільна здатність відгуку сітківки ока, що дозволяє використовувати практично лінійну залежність дозування ДС із збереженням інформативності ЕРС. Таким чином, забезпечено зниження інтенсивності подразнення сітківки ока на два порядки та скорочення кількості спалахів на порядок в порівнянні з стандартним), чим підвищено швидкодію дослідження (*in vivo*) у 7–10 разів і роздільну здатність у 3–4 рази, зменшено середньо-квадратичне відхилення оцінок ЕРГ у 2 рази в порівнянні з відомими системами. При зменшенні дози подразнення ДС підтверджено фактичне підвищення стохастичності

ЕРС (рис. 14 а), тобто виявлено зміну відношення потужностей ЕРС/шум, що потребує додаткового оптимального оброблення для збереження досягнутої інформативності при відборі ЕРС та побудові ЕРГ. Після оптимального фільтрування та оброблення ЕРС (рис. 14 б)

а)

б)

Рис. 14. Експериментальне дослідження електроретинограми: а) – у “нормі” без оброблення ЕРС; б) – після оптимального оброблення ЕРС

всі електроретинограми отримані з роздільною здатністю в середньому 1.5–2.5 мкВ (ціна поділки по осі ординат – 100 мкВ, по осі абсцис – 50 мс).

Зменшення впливу артефактів при наднизькій інтенсивності світлового подразнення сітківки ока забезпечувалося застосуванням: запропонованої конструкції пристроїв відбору та подразнення з адаптацією зусилля утримання (контролю притиску) на рогівці ока (пат.№2051615, 1996р.) наведеного на рис.15 а (де: 1–корпус, 2–активний електрод, 3–лінза, 4–контактний елемент, 5–з’єднуючий кабель, 6–джерело подразнення світлом, 7–з’єднуючий патрубок); мікросхем для відбору біопотенціалів фірми Analog Devices (AD620А, з рівнем шумів, приведених до входу в середньому <0.28 мкВ) та мікросхем фірми Texas Instruments (ADS 1298 та ADuC 812 з цифровим виходом і рівнем шумів, приведених до входу в середньому <2 мкВ); запропонованою адаптивно-рекурсивною фільтрацією ЕРС; випробуваннями в атестованих метрологічних лабораторіях дослідних зразків прототипу ЕРГЕС (рис.15 б) (де: 1–пристрій подразнення й відбору ЕРС, 2– комутаційний шолом, 3–блок керування, 4–ПК). Результати підвищення рівня достовірності ЕРГ та коректність розрахунку ентропійним методом інформативності ЕРГС було підтверджено комп’ютерним імітаційним моделюванням і випробуваннями виготовлених дослідних зразків та позитивними висновками експертів, які наведені в протоколах у додатках до дисертаційної роботи.

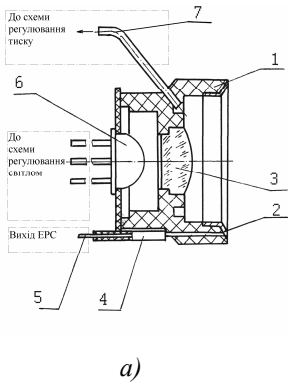


Рис. 15. Зображення запроваджених засобів електроретинографії: *а)* – запропонований пристрій подразнення й відбору ЕРС; *б)* – загальний вигляд дослідного зразка прототипу ЕРГЕС

Для прийняття й ухвалення достовірного рішення щодо отримання інформативних ознак морфологічних параметрів ЕРГ (піків хвиль, моментів, інваріантів, проєкцій, розмірів, інтервалів, швидкості згасання) із мінімальною дисперсією на основі нової моделі ЕРС було запропоновано і реалізовано: метод оброблення ЕРС у просторі змінних станів; метод визначення значень матриць входу, стану, впливу, подразнення візуальної системи; оперативний аналіз результату фільтрування суміші ЕРС та шуму в реальному часі; оцінювання достовірності отриманого ЕРС; запропоновано і реалізовано метод визначення інформативності ЕРГЕС; візуалізацію і віднесення ЕРГ до відповідного класу бази знань – програмно.

Узгодження характеристик ЕРГЕС зі стандартними метрологічними нормами (ISCEV, ГОСТ8.009-84, РД50-453-84 та впровадженими до них доповненнями, 2011р.) забезпечило використання цих метрологічних методик для високоінформативних електроретинографічних систем. В повному об'ємі дотримуються вимоги міжнародного стандарту з електрофізіологічних досліджень ока і патологічного стану зорового аналізатора (ISCEV, 1989-2009) шляхом розвитку методів оброблення та застосування прийнятих схематичних і програмних рішень. Це дало можливість за експериментально проведеними випробуваннями ЕРГЕС отримати підтвердуючі результати відповідності (Свідоцтво МОЗУ за №1682 про надання права на виготовлення в Україні та застосування їх в медичній практиці).

В результаті підтверджено підвищення інформативності та рівня достовірності офтальмодіагностики (рис. 16), на основі комп'ютерного моделювання, створених засобів та виготовлених дослідних зразків для електроретинографії, на відміну від відомих систем, в яких ці параметри не нормовані. Результати обчислень залежності ймовірності достовірної оцінки від середньої дисперсії спектральної густини потужності ЕРГ підтверджують досягнення ймовірності достовірної оцінки ЕРГ не нижчої за

0,9 при ймовірностях помилок (0,01– 0,1). Наприклад, для віднесення нейротоксиканта (особливо апріорно невідомого) до класу відповідного ЕРГ необхідне досягнення ймовірності достовірної оцінки ЕРГ вище 0,9 при ймовірності помилки 0,1 й забезпечення роздільної здатності системи в середньому 2,0 мкВ.

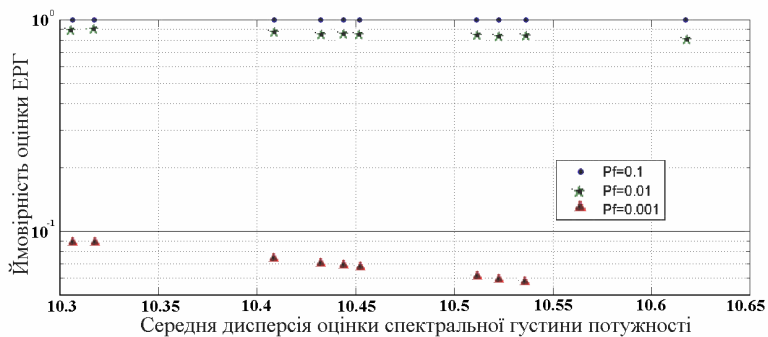


Рис. 16. Результати обчислення достовірності оцінок ЕРГ

Отримані в роботі результати на основі розвитку теорії побудови електроретинографічних систем з підвищенням рівня інформативності вказують на перспективність застосування їх в медицині для високоінформативної офтальмодіагностики і оцінювання *in vivo* змін функціонального стану людини спричинених нейротоксикацією.

У додатках представлено результати технічних і клінічних випробувань, апробації ЕРГС, блок-схеми алгоритмів та схемотехнічних рішень. Наведено лістинги програмного забезпечення і результати розрахунків, протоколи випробувань дослідних зразків системи, заключення експертів, висновки спеціалізованих лабораторій, дипломи виставок та акти впровадження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливу науково-прикладну проблему – розвитку теорії і методів для моделювання та побудови засобів високоінформативної електроретинографії для офтальмодіагностики і перспективного її застосування для оцінювання *in vivo* ризиків нейротоксикації, яка спричиняє зміну функціонального стану людини, за віднесенням до відповідного класу ЕРГ з підвищеним рівнем достовірності.

На базі концепції наднизької інтенсивності подразнення сітківки ока сформульовано наукові завдання і отримано нові та практично значущі результати:

1. Запропоновано і обґрунтовано концепцію наднизької (на два порядки меншої від стандарту відомих систем) інтенсивності подразнення

сітківки ока, новизною якої є підвищення роздільної здатності, виділення нових інформативних ознак електроретиносигналу. Досягнуто локальність (лінійність) експерименту, що обумовило можливість розвитку теорії високоінформативної електроретинографії для побудови засобів: а) подразнення сітківки ока світлом, б) відбору суміші електроретиносигналу та фізіологічного шуму зі сітківки ока; в) оптимального оцінювання електроретинограми; г) забезпечення вищої інформативності інтерактивних й автоматизованих режимів роботи електроретинографічної системи і цифрового оброблення суміші електроретиносигналу з фізіологічними та інструментальними шумами і побудови класів електроретинограм, що визначають нейротоксикації.

2. Розвинуто теорію та науково-прикладні основи математичного моделювання в частині застосувань еквівалентних представлень ЕРС в конфігураційному, фазовому і енергетичному просторі, що забезпечує побудову та реєстрацію ЕРГ з підвищенням рівня достовірності для автоматизованих високоінформативних електроретинографічних систем (відомі ЕРГ системи були побудовані на окремих для відбору, оброблення та реєстрації припущеннях, які не забезпечували для діагностування потрібного рівня достовірності).

3. Уперше застосовано метод електроретинографії для оцінювання *in vivo* ризиків нейротоксикації людини, яка спричиняє зміну показників фізіологічного стану, забезпеченням підвищеного рівня інформативності електроретинограми для чого обґрунтовано застосування автоматизованого, адаптивно-рекурсивного оброблення електроретиносигналу з врахуванням циклічності та стохастичності.

4. Уперше для ідентифікації характеристик і параметрів електроретиносигналу й означення характеристик електроретинографічної системи та її шумів використано спектрально-кореляційну теорію сигналів та систем, що забезпечило побудову адаптивних методів реєстрації й відтворення ЕРГ з відносною похибкою на рівні 5% та підвищенням достовірності до рівня 0,9–0,99 й скороченням тривалості оброблення у 7–10 разів. Цим досягнуто зменшення грубих промахів оператора, коли відмінності між електроретинограмами в ансамблі їх реалізацій вважалися похибками, спричиненими фізіологічними й технічними чинниками, хвилі ЕРС вважалися елементами єдиного процесу, а не низки процесів, що призводило до зниження інформативності ЕРГ.

5. Уперше ідентифіковано систему ознак високоінформативної ЕРГЕС для забезпечення побудови її програмно-апаратних засобів, що робить можливим віднесення результатів оброблення ЕРС до класів відомих ЕРГ, або реєстрацію ансамблю апріорно невідомих ЕРГ й автоматизований їх аналіз та формування на основі цього результату нових класів ЕРГ для невідомих нейротоксикантів.

6. Розвинуті методи ідентифікації статистик шумів забезпечують побудову засобів оцінювання *in vivo* їх характеристик і параметрів та у масштабах реального часу, що дає можливість використання автоматизованих й інтерактивних режимів отримання ЕРГ з підвищеним

рівнем достовірності та наповнення бази знань і ухвалення рішення при виявленні апріорно невідомих нейротоксикацій з участю оператора, експерта.

7. Уперше застосоване в електроретинографії адаптивне фільтрування суміші ЕРС та шуму, що підвищує регламентовану міжнародним стандартом ISCEV оцінку точності отриманої ЕРГ (середньоквадратичне відхилення у 2 рази, забезпечуючи відносну похибку реєстрації ЕРГ на рівні 5%), що підтверджено імітаційним моделюванням та експериментально. На відміну з евристично побудованим фільтром низьких частот відомих систем таке запропоноване застосування підвищує інформативність нових систем.

8. Досягнуте зменшення на два порядки інтенсивності подразнення сітківки ока забезпечило зростання швидкодії ЕРГ-дослідження (*in vivo*) у 7–10 разів і підвищило роздільну здатність у 3–4 рази, що вказує на ефективність застосування високоінформативних ЕРГЕС.

9. Експериментальні дослідження розробленого апаратного, алгоритмічного і програмного забезпечення підтвердили повне функціонування дослідних зразків ЕРГЕС та придатність для верифікації моделі ЕРС й отриманих результатів теоретичних досліджень для побудови високоінформативної ЕРГЕС.

10. Побудовано прототип експертної електроретинографічної системи та досліджено її елементи (можливості розширення бази даних раніше невідомими нейротоксикантами, ухваленням рішення про ризики впливу апріорно невідомого нейротоксиканта з прогнозованою оцінкою достовірності) і при статистичних випробуваннях ансамблів тестових електроретиносигналів підтверджено достовірність, не нижчу за 0,9 при ймовірностях помилок 0,01–0,1 та оцінки ЕРГ з роздільною здатністю на рівні 2,0 мкВ й середньоквадратичним відхиленням $\pm 0,2$ мкВ при зменшенні інтенсивності подразнення сітківки ока до 0,0001 Кд·сек/м².

Розвиток теорії і науково-прикладних основ моделювання методів відбору, оброблення та реєстрації ЕРС для побудови електронних засобів ЕРГЕС є основою для постановки задач застосування й синтезу електроретинографічних систем оптимальних до специфічних умов їх використання: під час оперативного (*in vivo*) оцінювання впливу ризиків нейротоксикації з підвищеною достовірністю; виявлення комплексної дії шкідливих речовин докілья на фізіологічний стан людини; виявлення дії генномодифікованих продуктів харчування, наркотичних і заборонених стимулюючих препаратів; обґрунтування дозування фармацевтичних засобів тощо.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ткачук Р. А. Оптимальна обробка електроретиносигналу для визначення форми електроретинограми / Р.А. Ткачук // Вимірювальна техніка та метрологія. – 2009. – Вип. 70. – С. 9 – 13.

2. Ткачук Р. А. Метод рекурсивного оптимального оцінювання електроретинограмми / Р. А. Ткачук // Відбір і обробка інформації. – 2009. – Вип. 31(107). – С. 63 – 68.

3. Ткачук Р. А. Метод побудови біотехнічної системи для оцінювання електроретинограм з підвищеними вірогідністю та ефективністю / Р. А. Ткачук, Б. І. Яворський // Вісник ТДТУ. – 2009. – Т.15. – №3. – С. 102 – 110.

4. Воблый А. Н. Интенсификация работ при производстве радиоэлектронной медицинской аппаратуры с использованием новой элементной базы / А. Н. Воблый, М. С. Лапин, Р. А. Ткачук // Научные труды ВНИИМП. – М., 1989. – С. 81 – 85.

5. Паламар М. І. Забезпечення ідентичності умов проведення ЕРГ-тесту / М. І. Паламар, Я. Д. Пастушок, Р. А. Ткачук, А. В. Юзьків // Вісник ТДТУ. – 1996. – №2. – С. 144 – 147.

6. Паламар М. І. Забезпечення точності вимірювання температури ока контактним методом / М. І. Паламар, Я. Д. Пастушок, Р. А. Ткачук // Автоматика, вимірювання та керування. – 1996. – №305. – С. 8 – 13.

7. Дудыкевич В. Б. Адаптивное управление процессом измерения биопотенциалов зрительного анализатора / В. Б. Дудыкевич, М. И. Паламар, Р. А. Ткачук // Проблемы управления и информатики. – 1997. – №2. – С. 87 – 93.

8. Марченко Б. Г. Математична модель спонтанної електроенцефалограми в задачах офтальмодіагностики по зорових викликаних потенціалах / Б. Г. Марченко, Р. А. Ткачук, М. Є. Фриз // Вісник ТДТУ. – 1997. – Т.2. – Ч.2. – С. 17 – 24.

9. Паламар М. І. Аналіз метрологічних характеристик комп'ютерної вимірювальної системи для дослідження біопотенціалів ока / М. І. Паламар, Р. А. Ткачук // Вісник ТДТУ. – 1999. – Т.4. – Ч.4. – С. 149 – 154.

10. Мацюк О. В. Автоматизована система для дослідження біомедичних сигналів / О. В. Мацюк, Р. А. Ткачук, М. Є. Фриз // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 1999. – №2. – С.129 – 131.

11. Ткачук Р. А. Математична модель та оптимальна обробка електроретиносигналу в задачах офтальмодіагностики / Р. А. Ткачук // Вісник ТДТУ. – 2009. – Т.14. – №2. – С. 142 – 149.

12. Козуб І. Ю. Застосування наукових досягнень О. Смакули для створення електронних систем оцінки стану зорового аналізатора / І. Ю. Козуб, Р. А. Ткачук // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2000. – №2. – С. 140 – 142.

13. Мацюк О. В. Інформаційно-вимірювальна система для діагностики захворювань зорового аналізатора / О. В. Мацюк, Р. А. Ткачук // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2004. – № 1. – С. 127 – 131.

14. Ткачук Р. А. Комп'ютерна інформаційно-вимірювальна система для офтальмодіагностики захворювань очей методами реографії і

електроретинографії / Р. А. Ткачук // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2005. – № 1. – С. 129 – 131.

15. Ткачук Р. А. Дослідження викликаних потенціалів сітківки ока / Р. А. Ткачук, В. П. Янець // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2007. – № 2. – С. 130 – 132.

16. Ткачук Р. А. Метод побудови оптимальної обробки електро-ретиносигналу та оцінювання вірогідності її результату / Р. А. Ткачук // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2008. – №2. – С. 156 – 162.

17. Ткачук Р. А. Особливості електронних систем для дослідження потенціалів сітківки ока / Р. А. Ткачук, В. П. Янець // Вимірювальна техніка та метрологія. – 2008. – Вип.68. – С. 92 – 94.

18. Ткачук Р. А. Підвищення точності радіоелектронних систем для діагностики захворювань зорового аналізатора / Р. А. Ткачук, В. П. Янець // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2008. – №1. – С. 70 – 72.

19. Ткачук Р. А. Оптимізація параметрів керування системою для оцінювання інтоксикації організму людини / Р. А. Ткачук // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. – 2009. – № 1. – С. 139 – 143.

20. Ткачук Р. А. Оптимізація ретинографічної системи для виявлення прихованого біологічного впливу на організм людини / Р. А. Ткачук // Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології. – 2009. – №2. – С. 145 – 152.

21. Ткачук Р. А. Автоматизована інформаційно-вимірювальна система в офтальмоореографії / Р. А. Ткачук, В. Ю. Шведа, Л. М. Щербак // Вісник ТДТУ. – 1999. – Т.4. – Ч.1. – С.184 – 188.

22. Ткачук Р. А. Інформаційно-вимірювальна система для діагностування захворювань ока методом ретинографії / Р. А. Ткачук, В. Ю. Шведа // Вісник ТДТУ. – 1999. – Т.4. – Ч.4. – С. 118 – 119.

23. Ткачук Р. А. Оцінювання інформативності електроретинографічних систем / Р. А. Ткачук // Вісник ТДТУ. – 2011. – Т16. – №3. – С. 203 – 209.

24. Свідоцтво про реєстрацію комп'ютерної програми №7805 від 18.06.2003. Програмне забезпечення для реєстрації та аналізу електроретинограми та реограми ока людини / М. І. Паламар, Р. А. Ткачук, Я. І Пенішкевич, Ю. О. Кривицький. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України. – К.:МОНУ, 2003. – 1 с.

25. Пат. №2051615 Рос. Федерация, МПК 6 А61В 5/0205, G01 L9/12. Емкостной преобразователь давления / Ткачук Р. А.; заявитель и патентообладатель НВЕСМП “Медап”, Украина. – №5033532/14; заявл. 23.03.1992; опубл.10.01.1996.; Бюл.№1. – 3 с.

26. Свідоцтво про державну реєстрацію системи для офтальмодіагностики / Застосування в медичній практиці №1682/2003. Державний департамент Міністерства охорони здоров'я України. – К.: МОЗУ, 2003. – 1 с.

27. Marchenko B. G. Harmonic analysis using in human visual sytem diagnostics by means of electroretinograms identification / B. G. Marchenko, M. I. Palamar, R. A. Tkachuk // Patern recognition and information processing, PRIP'97 / Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics. – Minsk, 1997. – P. 207 – 213.

28. Tkachuk R. ERG System for Neurotoxicity Risk Assesment/ R. Tkachuk, B. Yavorskyu // матер. міжн. наук. конф. «Сучасні проблеми радіоелектроніки, телекомунікацій та комп'ютерної інженерії», Львів – Славське, 23 – 27.02.2010 р. / НУ «Львівська політехніка».– Львів, 2010. – С. 131.

29. Ткачук Р. Метод побудови електроретинографічної системи для виявлення інтоксикації організму/ Р. Ткачук, Б. Яворський // матер. міжн.наук. конф «Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів», Кременчук, 06 – 08.10.2009 р. / Кременчуцький держ. ун-т. – Кременчук, 2009. – С. 182 – 183.

30. Яворський Б. Побудова прототипу експертної системи дослідження нейротоксикації людини методом електроретинографії / Б. Яворський, Р. Ткачук // матер. міжн. наук. техн. конф. «Інформаційні технології та комп'ютерна інженерія», Вінниця, 19 – 21.05.2010 р. / Вінницький нац. техн. ун-т.– В., 2010. – С. 44.

31. Ткачук Р. Застосування методу електроретинографії для дослідження нейротоксикації людини наноматеріалами / Р. Ткачук, Б. Яворський // матер. міжн. наук. техн. конф. «Сучасні інформаційні і електронні технології СИЕТ,2010, Одеса, 24 – 28.06.2010 р. / Одеський нац. політехнічний ун-т. – Одеса, 2010. – С. 186.

32. Yavorskyu B. Construction of the prototype of expert system for research of neurotoxicity of the human by electroretinography metod / B. Yavorskyu, R. Tkachuk // матер. міжн. наук. техн. конф. «Фундаментальні та прикладні проблеми сучасних технологій», Тернопіль, 19 – 21.05.2010 р. / Терноп. нац. техн. ун-т. – Т., 2010. – С. 427.

33. Ткачук Р. А. Дослідження нейротоксикації людини наноматеріалами / Р. А. Ткачук // матер. міжн. наук. техн. конф. «Актуальні проблеми біомедичної інженерії, інформатики, кібернетики і телемедицини», Київ, 11 – 13.03.2010 р. / КНУУ «КПІ». – К., 2010. – С. 7.

34. Ткачук Р. А. Виявлення, ідентифікація та оцінювання ризику нейротоксикацій / Р. А. Ткачук // матер. міжн. форуму «Україна в європейському просторі освіти-науки-інновації для ревіталізації та процвітання територій», Тернопіль, 26 – 27.03.2010 р. / Тернопіль. держ. мед. ун-т. – Т., 2010. – С. 108.

35. Ткачук Р. А. Прототип експертної системи для дослідження нейротоксикації людини / Р. А. Ткачук // матер. 1-го всеукр. з'їзду «Медична та біологічна інформатика і кібернетика», Київ, 23 – 26.06.2010 р. / НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2010. – С.97.

36. Кушнір Н. Електронна система для реєстрації локальної і загальної ЕРГ / Н. Кушнір, Р. Ткачук // матер. наук. техн. конф. «Прогресивні матеріали, технології та обладнання», Тернопіль, 20 – 21.10.1992 р. / Терноп. приладобуд. ін-т. – Т., 1992. – С. 175.

37. Marchenko V. G. Computing measuring system for biopotentials of visual analyzer investigations / V. G. Marchenko, M. I. Palamar, R. A. Tkachuk // матер. міжн. конф. «Instrumentation in Ecology and Human Safety, IEHS'96», St.Peterburg, 30.10 – 2.11.1996 р. – S.P., 1996. – P. 114 – 115.

38. Кушнір Н. В. Ефективність модифікованих методик загальної та локальної електроретинографії при діагностиці захворювань сітківки у дітей / Н. В. Кушнір, А. І. Романюк А. С. Сенякіна, Р. А. Ткачук // матер. міжн. НПК «Проблеми дитячої офтальмології», Одеса, 19 – 20.11.1992 р. / Одеський НДІ офтальмології та тканинної терапії ім. В. П. Філатова. – Одеса, 1992. – С. 11.

39. Ткачук Р. Підвищення точності вимірювання при дослідженнях функціонального стану зорового аналізатора / Р. Ткачук, С. Токарчук // матер. наук-техн. конф. «Прогресивні матеріали, технології та обладнання в приладобудуванні», Тернопіль, 07 – 09.12.1993 р. / Терноп. приладобуд. ін-т. – Т., 1993. – С. 12.

40. Кушнір Н. Електронна система для реєстрації локальної і загальної ЕРГ / Н. Кушнір, Р. Ткачук // матер. наук. техн. міжн. симпозіуму «Мікрохірургія ока. Вплив підвищених доз радіації на органи зору», Київ, 04 – 05.07.1994 р. – К., 1994. – С. 140 – 141.

41. Ткачук Р. Устройство возбуждения сетчатки глаза для фотонной электроретинографии / Р. Ткачук, Б. Яворський // матер. междунар. научн.-техн. конф. КрымКо «СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии», Севастополь, 13 – 17.09.2010 р. / Севастопольск. нац. техн. ун-т. – С., 2010. – С. 1127 – 1128.

42. Tkachuk R. Komputera aparato por frua diagnostiko de okulaj maisanoj / R. Tkachuk / матер. міжн. наук-техн. конф. «Internacia Medicina Esperanto Konferenco», Ternopil, 12 – 15.07.1995 р. – Т., 1995. – С. 103 – 104.

43. Паламар М. Сучасні ретинографічні дослідження в офтальмології як вислід впровадження оптико-світлотехнічних ідей професора О. Смакули / М. Паламар, Р. Ткачук / матер. наук-техн. конф. «Світлотехніка 95», Тернопіль, 25 – 27.10.1995 р. / Терноп. приладобуд. ін-т. – Т., 1995. – С. 80 – 81.

44. Ониськів Т. М. Диференціальна діагностика захворювань сітківки за даними комп'ютерної електроретинографії / Т. М. Ониськів, Н. В. Кушнір, Р. А. Ткачук // матер. IX-го з'їзду офтальмологів України, Одеса, 17 – 19.09.1996 р. / Одеський НДІ офтальмології та тканинної терапії ім. В. П. Філатова. – Одеса., 1996. – С. 399 – 400.

45. Яворський Б. Методи та засоби фотонної ретинографії / Б. І. Яворський, Р. А. Ткачук, Л. Б. Демчук // матер. Y-a International Conference on Optoelectronic Information Technologies "PHOTONICS - ODS 2010", Вінниця, 28 – 30.09.2010 р. / Вінницький нац. техн. ун-т. – В., 2010. – С. 15.

46. Мацюк О. В. Інформаційно-вимірювальна система для офтальмодіагностики по електрофізіологічних сигналах / О. В. Мацюк, Р. А. Ткачук, М. Є. Фриз // матер. наук. техн. конф. «Прогресивні матеріали, технології та обладнання в приладобудуванні, Тернопіль, 24 – 26.11.1998 р. / Терноп. приладобуд. ін-т. – Т., 1998. – С. 4.

47. Паламар М. І. Застосування нейромережових технологій у програмі аналізу біоелектричних сигналів зорової системи / М. І. Паламар, Л. М. Паламар, Р. А. Ткачук // матер. наук. техн. конф. «Прогресивні матеріали, технології та обладнання в приладобудуванні», Тернопіль, 11 – 12.05.2004 р. / Терноп. держ. техн. ун-т. – Т., 2004. – С. 77 – 78.

48. Ткачук Р. Основні особливості електронних систем для дослідження потенціалів сітківки ока / Р. Ткачук, В. Янець // матеріалами XV-го міжнародного семінару метрологів «Методи і техніка перетворення сигналів при фізичних вимірюваннях, МСМ'07», Львів – Ряшів, 24 – 27.09.2007 р. / НУ «Львівська політехніка» – Л., 2007. – С. 23 – 26.

49. Ткачук Р. Пути обеспечения воспроизводимости в производстве медицинских микропроцессорных изделий / Р. Ткачук // матер. всесоюз. научн.-техн. конф. «Проблемы создания технических средств для диагностики и лечения сердечно-сосудистой системы», Львов, 20 – 23.09.1990 р. / ВНИКИ РЕМА. – Л., 1990. – С. 50 – 51.

50. Козуб І. Електронна система для оцінки стану зорового аналізатора / І. Козуб, Р. Ткачук // матер. 2-го міжнар. Смакулового симпозиуму «Фундаментальні і прикладні проблеми сучасної фізики», Тернопіль, 17 – 19.05.2000 р. / Терноп. держ. техн. ун-т. – Т., 2000. – С. 246 – 248.

51. Паламар М. Адаптивна комп'ютерна вимірювально-керуюча система для дослідження біопотенціалів ока / М. Паламар, Р. Ткачук // матер. наук. техн. конф. «Контроль и управление в технических системах», Вінниця, 18 – 21.09.1995 р. / Вінницький держ. техн. ун-т. – В., 1995. – С. 335 – 336.

52. Ткачук Р. Інформаційна комп'ютерна вимірювальна система для офтальмодіагностики зору людини / Р. Ткачук // матер. 1-ої міжнародної спеціалізованої виставки «СвітАвіа-2003», Одеса, 10 – 12.07.2003 р. / Одеський ВЦ «Морвокзал». – Одеса, 2003. – С. 143 – 144.

53. Марченко Б. Г. Застосування гармонійного аналізу в діагностиці зорової системи методом ресстрації електроретинограм / Б. Г. Марченко, О. П. Малярєнко, М. І. Паламар, Р. А. Ткачук // матер. МНТК «Оброблення сигналів і зображень та розпізнавання образів УкрОБРАЗ'96», Київ, 26 – 30.11.1996 р. / УАсОРО. – К., 1996. – С. 177 – 179.

АНОТАЦІЯ

Ткачук Р.А. Розвиток теорії і методів побудови засобів високоінформативної електроретинографії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 05.11.17 – біологічні та медичні прилади та системи. – Вінницький національний технічний університет, Вінниця, 2011.

Дисертацію присвячено вирішенню важливої науково-прикладної проблеми – розвитку теорії і методів побудови засобів електроретинографії з підвищеним рівнем достовірності. За результатом аналізу теоретичних

засад побудови та застосування відомих методів і засобів електроретинографії запропоновано і обґрунтовано концепцію наднизької інтенсивності світлового подразнення сітківки ока та на її основі розвинено відповідні науково-прикладні засади математичного моделювання, відбору, оброблення та ресстрації електроретиносигналу (ЕРС) у рамках спектрально-кореляційної теорії сигналів.

Уперше враховано циклічність і стохастичність ЕРС, побудовано оцінку його інформативності та адаптивний рекурсивний оптимальний фільтр для оцінювання електроретинограми (ЕРГ) при наднизькій інтенсивності світлового подразнення сітківки ока. Обґрунтовано методи означення нового класу ЕРГ та побудовано метод ухвалення рішення про віднесення ЕРГ до визначеного класу. Побудовано ознаки прототипу електроретинографічної експертної системи (ЕРГЕС) для автоматизованого оцінювання ЕРГ.

Досягнуто зменшення на два порядки інтенсивності подразнення сітківки ока. Знижено тривалість ЕРГ-дослідження (*in vivo*) у 7–10 разів. Зростання впливу рівня шуму зменшено адаптивним оптимальним обробленням ЕРС. Отримано ЕРГ з роздільною здатністю, яка забезпечує ефективне та достовірне ухвалення рішення про віднесення її визначеного класу та означення нового класу. Мінімізовано кількість евристично-пошукових процедур при автоматизованому режимі ухвалення відповідних рішень. Верифіковано апаратне, алгоритмічне та програмне забезпечення електроретинографічної системи і результати її застосувань.

Результати дисертаційного дослідження знайшли застосування при побудові прототипу ЕРГЕС, що забезпечує оптимальне до специфічних умов їх використання під час оперативного (*in vivo*) виявлення шкідливого впливу на функціональний стан людини речовин, поширених у довкіллі, дозування фармацевтичних засобів, наркотичних і стимулюючих препаратів тощо.

Ключові слова: електроретинографічна система, низька інтенсивність подразнення сітківки ока, електроретиносигнал, оптимальний фільтр, електроретинограма, інформативність, прототип експертної системи, нейротоксикація.

Ткачук Р.А. Развитие теории и методов построения средств высокоинформативной электроретинографии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.17 – биологические и медицинские приборы и системы. – Винницкий национальный технический университет, Винница, 2011.

Диссертация посвящена решению важной научно-прикладной проблемы – развитию теории и методов построения средств высокоинформативной электроретинографии с повышением уровня

достоверности диагностики и оценивания нейротоксикации человека. По результатам анализа теоретических основ построения и применения известных методов и средств электроретинографии предложено и обосновано концепцию сверхнизкой интенсивности светового раздражения сетчатки глаза и на ее базе развито научно-прикладное основание математического моделирования, отбора, обработки и регистрации электроретиносигнала (ЭРС) в рамках спектрально-корреляционной теории сигналов.

Для повышения информативности электроретинографии впервые обоснована необходимость применения методов адаптивного рекурсивного оптимального оценивания ЭРС, полученного при сверхнизкой интенсивности светового раздражения сетчатки глаза. Учетом цикличности динамики и стохастичности ЭРС достигнуто требуемое быстродействие построения электроретинограммы (ЭРГ), повышение разрешающей способности и прогнозируемой достоверности её. Обоснованы методы расчета параметров ЭРГ для принятия решения об принадлежности построенной ЭРГ к определенному классу. Построен прототип электроретинографической экспертной системы (ЭРГЭС) и установлены признаки для оценки ЭРГ и выявления априорно неизвестных нейротоксикаций, а также верификации аппаратного, алгоритмического, программного обеспечения высокоинформативной электроретинографической системы (ЭРГС) и результатов ее применений.

Достигнуто уменьшение сложности обработки ЭРС благодаря развитию математической модели и применения современных технических средств. При этом минимизировано количество эвристически поисковых процедур и автоматизировано процесс. Уменьшением на два порядка интенсивности светового возбуждения сетчатки глаза снижена продолжительность ЭРГ-исследования (*in vivo*) в 7–10 раз. При этом уменьшено влияние уровня шума за счет использования оптимальной обработки ЭРС, построена ЭРГ с высшей разрешающей способностью, которая обеспечивает быстрое принятие решения в офтальмодиагностике и неинвазивное выявление нейротоксикации человека с высокой достоверностью.

Результаты диссертационного исследования нашли применение при синтезе электроретинографических систем оптимальных к специфическим условиям их использования во время оперативного (*in vivo*) выявления вредного влияния веществ, распространенных в окружающей среде – например, оценке показателей функционального состояния организма при комплексном действии нейротоксикантов. Результаты исследования также подтвердили перспективность использования таких систем в офтальмодиагностике в начальной стадии заболеваний сетчатки глаза и зрительного анализатора с достаточно высоким уровнем достоверности и

существенном сокращении продолжительности проведения процедуры исследования. Кроме этого построение прототипа ЭРГЭС позволяет обеспечить оптимальное до специфических условий их использования во время оперативного (*in vivo*) выявления влияния на показатели функционального состояния человека вредных веществ, которые находятся в окружающей среде, дозирования фармацевтических средств, наркотических и стимулирующих препаратов.

Ключевые слова: электроретинографическая система, низкая интенсивность раздражения сетчатки глаза, электроретиносигнал, оптимальный фильтр, электроретинограмма, информативность, прототип экспертной системы, нейротоксикация.

Tkachuk R.A. Development of theory and methods of construction of high informativity electroretinography means. – Manuscript.

Thesis for the degree of doctor of technical sciences, specialty 05.11.17 – biological and medical devices and systems.– Vinnytsia National Technical University, Vinnitsa, 2011.

The dissertation is devoted to solving of the important scientific and applied problem – the development of theory and methods of construction of elektrotretinography means with sufficient certainty to a human neyrototoxicity risk assessment. According to the analysis of the theoretical foundations of the construction and application of known elektrotretinography methods and means put forward a new concept of ultra-low-intensity light stimulation of retina and the spectral correlation theory of signals base for mathematical modelling, selection, processing and recording of elektrotretinosignals (ERS).

As the first case are taking into account the cyclical dynamics and stochastics of ERS and grounded the necessity of application of the adaptive recursive optimal estimation of ERS when ultra-low-intensity light stimulation of retina is applied. With the sufficient speed of the elektrotretinogram (ERG) estimations its resolution and predicted reliability are reached. Substantiated methods of ERG classification and decision on membership of ERG to a class are considered. Are installed features of elektrotretinography prototype expert system (ERGES) to assess risk neyrotokxicity apriori unknown factors and verification of hardware, algorithms and software elektrotretinography system and results of its applications.

Decreasing of the complexity of ERS processing through unification of the mathematical model of ultra-low-intensity retinography is achieved. At the same time minimize the number of heuristic search procedures and automate them. Decreasing to 100 times the intensity of stimulation reduced the duration of the retinal ERG-researches (*in vivo*) in the (7–10) times. Effect of increased noise

levels while reducing the optimal treatment of ERS was obtained ERG with a resolution that provides reliable decision about the risk of intoxication.

The results of the research have been used in the synthesis of ERGES is optimal for the specific conditions of their using – evaluating of the functional state of the organism under the early stages of influence of neurotoxicants: drags, narcotics, dopings and nanoparticles are spread in the environment.

Key words: electroretinography system, ultra-low intensity light stimul, elektroretinosignal, optimal filter, electroretinogram, informativity, expert system prototype, neyrotoxicity.